UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES & BIOLOGIQUES

DE PARIS-LUXEMBOURG

Année 1972-1973 Série E. N° 265

THESE

Présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Anne G.-CASTAÑEDA CHALCHAT
Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS

TITRE DE LA THESE :

POLYARTHRITE A ADJUVANT DE FREUND ET ACTION DES MEDICAMENTS

Soutenue le 5 Janvier 1973

JURY : Mr. le Doyen QUEVAUVILLER Président

Mr. le Doyen DELBARRE
Mr. le Professeur SAVEL Examinateurs
Mr. le Professeur BOURRINET

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES & BIOLOGIQUES

DE PARIS-LUXEMBOURG

Année 1972-1973 Série E. N° 265

THESE

Présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
DE L'UNIVERSITE RENE DESCARTES
DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Marie-Anne G.-CASTAÑEDA CHALCHAT
Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS

TITRE DE LA THESE :

POLYARTHRITE A ADJUVANT DE FREUND ET ACTION DES MEDICAMENTS

Soutenue le 5 Janvier 1973

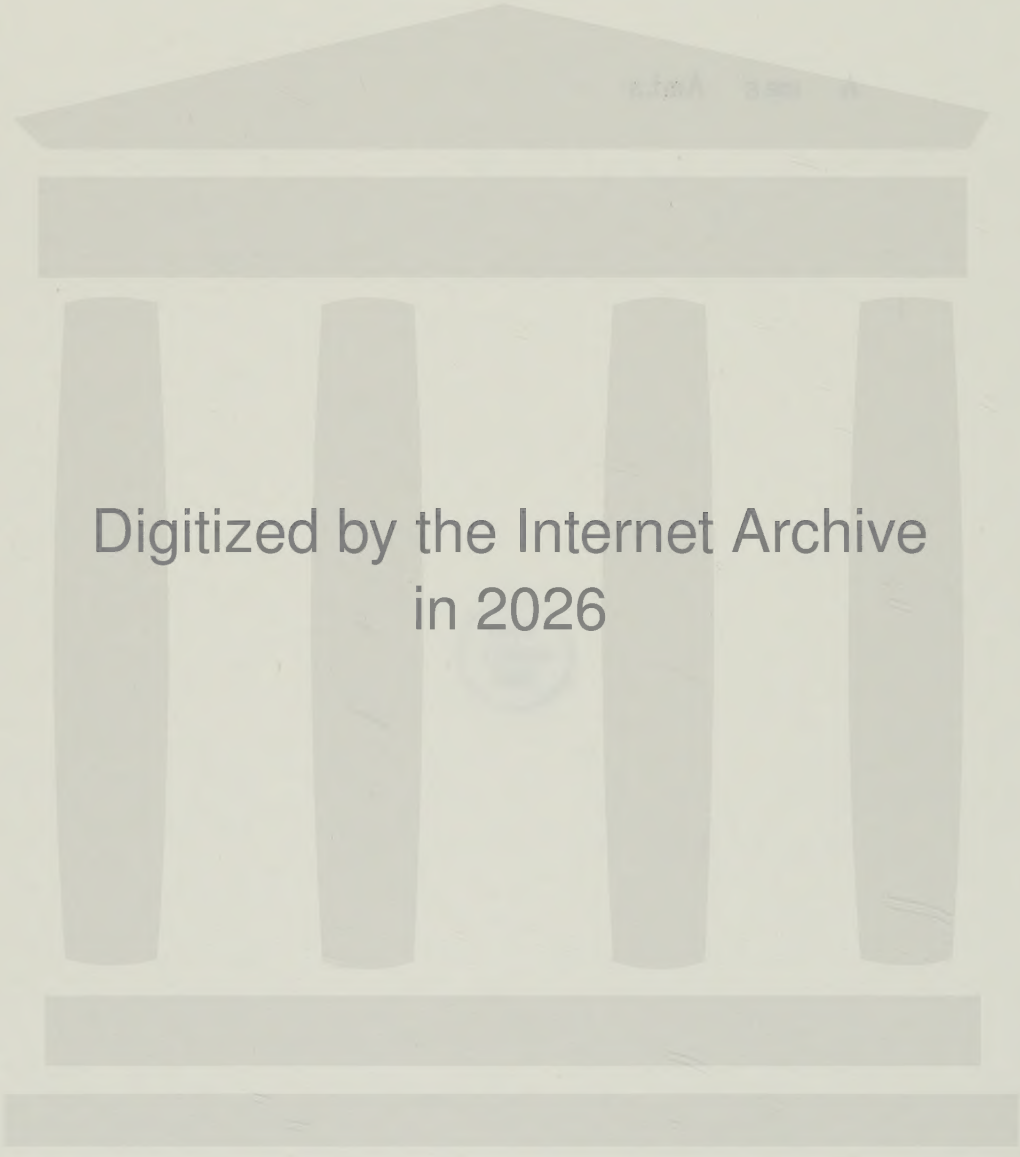
JURY : Mr. le Doyen QUEVAUVILLER — Président

Mr. le Doyen DELBARRE
Mr. le Professeur SAVEL — Examinateurs
Mr. le Professeur BOURRINET

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Famille

A mes Amis


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548022_0038

A Monsieur le Professeur A. QUEVAUVILLER

Doyen Honoraire de la Faculté de Pharmacie de PARIS

Directeur de l'U.E.R. d'Hygiène et de Protection de l'Homme et de son Environnement de l'Université PARIS-SUD

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui après nous avoir confié ce travail, l'avoir suivi avec intérêt et patience et nous avoir toujours prodigué les conseils les plus bénéfiques, assume la Présidence de notre Jury,

Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude et de mon attachement.

A Monsieur le Professeur F. DELBARRE

Doyen de la Faculté de Médecine Cochin-Port Royal

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueillie dans son Unité de l'I.N.S.E.R.M.,

Respectueux témoignage.

A Monsieur le Professeur J. SAVEL

Chef de Laboratoire des Hôpitaux de PARIS

Professeur à l'Université René Descartes

Qui nous a suivie au long de notre internat, nous a toujours témoigné une bienveillante attention et a bien voulu faire partie de ce Jury,

Témoignage de reconnaissance.

A Monsieur P. BOURRINET

Maître de Conférences au Centre d'Etudes Pharmaceutiques de Chatenay-Malabry de l'Université PARIS-SUD

Qui nous a tant aidée au cours de ce travail par sa présence et son aide efficace, et a bien voulu juger notre travail,

Sincères remerciements.

A tous mes camarades de Laboratoire

Qui ont tant facilité mon travail et m'ont touchée par l'esprit de profonde collaboration régnant au Laboratoire d'Hygiène,

Qu'ils trouvent ici ma plus sincère amitié.

A Monsieur le Docteur BROUILHET

A Mademoiselle JOUANNEAU et

Aux membres de l'Unité de l'I.N.S.E.R.M. de l'Hôpital Cochin

Qui m'ont fait profiter de leur expérience dans le domaine des arthrites expérimentales et des statistiques,

Qu'ils soient assurés de mon amicale gratitude.

A Madame PERTCHOUK

Qui a résolu tous les problèmes soulevés par la réalisation pratique de cet ouvrage,

Profonde reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : LA POLYARTHRITE A ADJUVANT DE FREUND 4

A - Généralités sur les arthrites expérimentales 4

I - Méthodes faisant appel à des théories abandonnées .. 6

II - Méthodes actuelles 7

III - Autres procédés d'obtention 9

IV - Conclusion 10

B - Choix de la polyarthrite 11

C - La polyarthrite à adjuvant de FREUND 13

I - Historique 13

II - Technique expérimentale 13

III - Description de la maladie 15

IV - Pathogénie de la maladie 16

V - Résultats et cotation 17

VI - Modifications biologiques 18

D - Problèmes posés par ce modèle expérimental 20

E - Utilisation des statistiques 21

CHAPITRE II : ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE 23

A - Anesthésiques généraux et hypnotiques 23

I - Ether 23

II - Uréthanne 24

III - Hydrate de chloral 27

IV - Barbituriques 27
1) Phénobarbital 29
2) Mébubarbital 29
3) Thiopental 31
V - Discussion des résultats 34

B - Excitants du système nerveux central 44
I - Strychnine 44
II - Pentétrazol 46
III - Electrochoc 47
IV - Conclusion 52

C - Analgésiques 53
I - Acide acétyl-salicylique 53
II - Chlorhydrate de morphine 54
1) Epreuve de torsion 54
2) Stimulation thermique 56
III - Conclusion 57

D - Psychodépresseurs et médicaments antagonistes 58
I - Méthode d'étude 58
1) Epreuve du croisement des pattes homolatérales . 69
2) Epreuve d'aplatissement (ou épreuve de la descente de lit) 69
3) Conclusion 70
II - Hypothermie à la chlorpromazine 70
III - Conclusion générale 76

CHAPITRE III : ACTION DES MEDIATEURS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE 77
I - Technique expérimentale 77
II - Résultats 79
III - Conclusion 83

CHAPITRE IV : ACTION DES CHOLERETIQUES CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE 84

I - Protocole d'expérience 85

II - Résultats 86

III - Conclusion 92

CHAPITRE V : ACTION DES CONTRACTURANTS ET ANTISPASMODIQUES CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE 94

I - Technique 95

II - Résultats 95

CHAPITRE VI : ACTION D'UN CARDIOTONIQUE CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE 96

I - Protocole opératoire 96

II - Résultats 97

III - Conclusion 99

CONCLUSIONS GENERALES 103

BIBLIOGRAPHIE 110

POLYARTHRITE

A ADJUVANT DE FREUND

ET

ACTION DES MEDICAMENTS

I N T R O D U C T I O N

L'interprétation de l'activité des médicaments chez l'animal s'est toujours heurtée au problème de la transposition des résultats à l'Homme. En effet, les animaux réagissent souvent de manière très différente, et de plus, présentent de grandes variations de sensibilité entre diverses espèces et à l'intérieur d'une même espèce.

Ce problème se complique si l'on songe que les animaux utilisés sont sains et sélectionnés, ou éventuellement placés dans un état pathologique donné, destiné à étudier directement l'action de tel ou tel médicament.

Mais lorsqu'on passe à l'Homme, on traite un malade, et il arrive que ce malade souffre d'une autre affection concomitante qui risque de modifier l'action des médicaments utilisés dans la thérapeutique essentielle.

C'est pourquoi QUEVAUVILLER (71-72) a été amené à étudier ce qu'il a appelé la "Pathopharmacodynamie". Il la définit comme l'étude systématique de l'activité expérimentale des médicaments en fonction de l'état pathologique, médicaments non spécifiques, bien sûr, de la thérapeutique de cet état pathologique.

Avec ses élèves, il a déjà effectué de nombreuses recherches sur les animaux tuberculeux (M.J. LAROCHE (46)), alcoolisés (P. BOURRINET (5)), diabétiques (R. PODEVIN (70)), insuffisants rénaux (J. LEVRIER-POTTIER (48)), soumis à un régime hyperlipidique (J.P. FAUQUET (24)), infestés par Plasmodium berghei (G. SARRAZIN (81)) ou par Trypanosoma brucei (J. CHARTIER (12)).

Mais les faits observés sont soumis à certaines réserves :

- L'identité du modèle expérimental avec la maladie humaine correspondante est souvent loin d'être satisfaisante.

- La sensibilité des animaux, d'une part au développement de l'état pathologique et d'autre part aux divers réactifs pharmacologiques, présente de telles variations, que les interprétations sont souvent délicates et hasardeuses.

Monsieur le Professeur QUEVAUVILLER a pensé, à la suite d'un échange de vues avec Monsieur le Professeur DELBARRE, qu'il serait intéressant d'étudier les réactions de l'animal arthritique.

En effet, les rhumatismes chroniques, inflammatoires ou non, frappent sous leurs diverses formes un grand pourcentage de la population. C'est un important problème social du fait des douleurs, des déformations et de l'invalidité qui en résultent.

Il est donc important de savoir jusqu'à quel point l'état rhumatismal peut interférer sur l'action des médicaments. Mais parce que leur cause est encore mal connue, les grands rhumatismes inflammatoires chroniques polyarticulaires de l'Homme n'ont pu être jusqu'à présent reproduits de manière satisfaisante chez l'animal. Nous verrons plus loin les difficultés et les limites que nous a imposées ce modèle expérimental.

C H A P I T R E I

LA POLYARTHRITE A ADJUVANT DE FREUND

A - GENERALITES SUR LES ARTHRITES EXPERIMENTALES

Les tentatives de reproduction des arthrites ou maladies rhumatismales humaines chez les petits animaux de laboratoire se sont toujours soldées par un insuccès relatif. GARDNER en 1960 (31) en concluait que la polyarthrite rhumatoïde pourrait bien être une maladie particulière à l'Homme et aux Primates, et que tous les modèles expérimentaux n'avaient qu'une ressemblance superficielle avec la maladie humaine.

Il est pourtant intéressant de disposer d'un tel modèle expérimental :

- d'une part comme test d'activité des médicaments anti-inflammatoires,
- d'autre part, pour mieux connaître la pathogénie des affections humaines.

Ces maladies appartinrent longtemps à un domaine assez confus ; la polyarthrite rhumatoïde (ancienne polyarthrite chronique évolutive) était confondue avec des affections telles que la goutte ou la spondylarthrite ankylosante ; dans certaines de ses formes graves, elle n'est d'ailleurs pas toujours facile à distinguer des grandes collagénoses comme le lupus érythémateux disséminé ou la périartérite noueuse. Enfin, certaines formes de maladie rhumatoïde peuvent simuler les syndromes de Reiter et de Behcet. D'une manière un peu simpliste, on

pourrait dire que ces maladies sont caractérisées par une évolution générale comportant des atteintes articulaires multiples et successives et des lésions systémiques de tous ordres : viscérales, cutanées, sanguines etc...

Dans un tel domaine, il n'est donc pas étonnant de voir que les reproductions expérimentales ont été si nombreuses et variées et qu'elles ont suivi l'évolution des hypothèses pathogéniques successivement formulées : intervention de facteurs physiques, chimiques, puis de germes figurés, perturbations endocriniennes et enfin dysfonctionnement immunitaire.

Quelles sont donc les hypothèses actuelles ?

- Les théories faisant appel à l'origine infectieuse de la polyarthrite rhumatoïde sont abandonnées de même que celles invoquant un déséquilibre hormonal.

- La découverte du facteur rhumatoïde a ouvert d'autres voies (90-23). C'est une macroglobuline qui agglutine les IgG et qui est trouvée dans le sérum de polyarthritiques. Mais son rôle pathogène n'est pas prouvé. Ce serait plutôt le témoin que la cause de la maladie. Ce facteur rhumatoïde fait penser à des phénomènes immunologiques et la théorie auto-immunitaire est actuellement en faveur. Les auteurs parlent de "perte du souvenir immunitaire", l'organisme élaborant des anticorps contre ses propres constituants, c'est-à-dire des auto-anticorps. Ce serait donc une maladie d'auto-sensibilisation auto-entretenue par un mécanisme dysimmunologique, d'où l'évolutivité et l'absence de guérison. Mais le rôle de l'antigène est encore hypothétique (rôle possible des systèmes fibrine/antifibrine, collagène/anticollagène, rôle d'un virus).

Un phénomène d'hypersensibilité retardée pourrait intervenir, mais ce fait n'est pas encore prouvé.

Ces généralités montrent donc la complexité de ce problème.

Nous allons passer rapidement en revue les différentes méthodes d'obtention des polyarthrites expérimentales, et exposer les raisons de notre choix.

I - METHODES FAISANT APPEL A DES THEORIES ABANDONNEES

1) Arthrites provoquées par des agents physiques ou chimiques

Elles ne mettent en jeu que des processus purement inflammatoires ou dégénératifs, et sont localisées et temporaires.

Ces arthrites, dites de "la patte du rat", ne gardent leur intérêt qu'en tant que tests d'activité des agents anti-inflammatoires, et pour l'étude de médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine, la bradykinine dans les processus inflammatoires.

2) Polyarthrites endocriniennes

Il faut signaler leur intérêt historique, surtout à l'époque de la découverte du rôle thérapeutique de la cortisone. Les arthrites à la DOCA de SELYE (82) et à la prolactine de JASMIN (38) font intervenir des phénomènes qui ne jouent aucun rôle dans le déroulement des maladies humaines.

II - METHODES ACTUELLES

1) Méthodes faisant intervenir des germes figurés

Bien que l'on sache que les germes figurés n'interviennent pas dans les maladies humaines, certains de ces modèles expérimentaux restent très intéressants.

a - Arthrites à Streptocoques

On s'est d'abord intéressé au Streptocoque en raison de son rôle dans la maladie de Bouillaud. Ce type d'arthrite, étudié par CECIL et coll. (11) et NORLIN (61) a l'inconvénient d'être de type suppuré. Le seul fait intéressant est la mise en évidence par SVARTZ (89) d'un facteur agglutinant semblable au facteur rhumatoïde humain dans le sérum de rats rendus arthritiques par Streptococus agalactiae.

b - Bacille du rouget du Porc

Cette maladie épizootique du Porc, causée par Eresypélothrix insidiosa, ressemble assez à la polyarthrite rhumatoïde. Des tentatives de reproduction expérimentale ont été faites par WARD (94), GORET et JEAN (35), MARSH (53) et plus récemment par FREEMAN et coll. (29). Ces arthrites sont intéressantes car elles ne sont pas de type suppuré et il y a intervention de phénomènes immunologiques.

c - Polyarthrites mycoplasmiques

La responsabilité des PPLO (Pleuro Pneumonia Like Organism) comme agent déclenchant des polyarthrites murines spontanées ou provoquées a été établie depuis longtemps (FINDLAY (25-26)). Tout d'abord COLLIER (14) injecta directement des Mycoplasma arthritidis chez le Rat et la Souris. Puis de nombreux auteurs reprirent cette technique qui a l'inconvénient de donner des arthrites suppuratives.

Les méthodes selon JASMIN (37) sont plus intéressantes car elles ne provoquent aucun caractère de purulence. Elles consistent à obtenir un exsudat tumoral (en deux étapes) et à l'injecter à des rats qui font alors une polyarthrite assez semblable à la maladie spontanée et qui apparaît dans le cadre d'une septicémie à PPLO (DELBARRE et coll. (18-19)). Nous nous sommes intéressée un moment à cette technique et nous verrons plus loin pourquoi nous ne l'avons finalement pas choisie.

d - Arthrites à exsudat de la poche à granulome

Bien que les auteurs MIEHLKE et EGER (56) ne l'aient pas vérifié il est vraisemblable que les PPLO interviennent dans cette arthrite provoquée chez le Rat. D'autres travaux ont été faits chez le Lapin (PHILLIPS et coll. (69)).

e - Arthrites à mycobactéries atypiques

Des essais ont été faits chez le Lapin, le Cobaye, la Souris.

De toutes ces arthrites, il faut donc retenir celles du rouget du Porc et des exsudats tumoraux qui sont les plus intéressantes.

2) Méthodes utilisant des procédés immunologiques

Il s'agit surtout des polyarthrites à adjuvant de FREUND. Ces techniques sont particulièrement intéressantes par la constance des lésions qu'elles provoquent et les interprétations pathogéniques qu'elles suscitent. De plus, ce type de polyarthrite présente des analogies avec certaines maladies inflammatoires humaines et sa reproduction est relativement aisée. Nous la décrirons en détail plus loin puisque c'est ce modèle que nous avons choisi.

III - AUTRES PROCEDES D'OBTENTION

Nous allons passer en revue les méthodes nouvelles, très intéressantes théoriquement, et qui sont les voies de la recherche actuelle.

1) Maladie homologue du Rat

Cette maladie, étudiée par STASTNY et coll. (86-87), est provoquée par l'injection de cellules lymphoïdes vivantes, provenant de rats de même souche, à un seul rat receveur de souche différente rendu tolérant par administration en période néo-natale de cellules lymphoïdes du donneur. Il se développe une polyarthrite transitoire et migratrice.

2) Arthrites obtenues par injection de fibrine et d'exsudat inflammatoire

Chez le Lapin

DUMONDE et GLYNN (21) utilisent soit de la fibrine, soit de l'exsudat inflammatoire auto ou hétérologue dans l'adjuvant de FREUND pour sensibiliser l'animal par voie intradermique. L'injection intra-articulaire de fibrine ou d'exsudat inflammatoire provoque une monoarthrite chronique du genou injecté, probablement auto-entretenue. Il n'y a pas de généralisation de la maladie.

Chez le Singe

Les travaux de LUCCHERINI et coll. (52), qui utilisent de la fibrine humaine, n'ont pas confirmé les espoirs qu'ils suscitaient.

3) Maladies articulaires dégénératives

MURRAY (58) provoque des dégénérescences articulaires par injection de papaïne dans le genou du Lapin.

4) Polyarthrite à sulfamide

SIGG et coll. (84) provoquent une polyarthrite chez le Rat par administration orale de 6-sulfanilamidoindazol (SAI).

5) Fluxion goutteuse chez le Chien

MAC CARTY (10) obtient une fluxion goutteuse chez le Chien par injection intraarticulaire de cristaux d'urate de sodium.

6) Autres polyarthrites

Il existe une foule d'autres procédés, difficilement réalisables et présentant des lésions limitées. Ils font appel assez souvent à des maladies spontanées de certains animaux :

- Polyarthrite de la Chèvre (BONI (4), LEROY (47), MESSOV (55)).
- Polyarthrite du Mouton à Bedsonia (STORZ (88), JONES (39)).
- Polyarthrite de la Souris de la souche STR/LN (SILBERBERG (85)).
- Polyarthrite de la Souris de la souche NZB/B1 (BIELSCHOWSKY (1)).
- Maladie du Vison bleu Aléoutien (GERSHBEIN (32)).
- Lupus du Chien (LEWIS (50)).

IV - CONCLUSION

Les méthodes les plus intéressantes seront donc celles qui se rapprochent le plus de maladies telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome de Reiter, tant par les manifestations que par le déterminisme, et présentant au moins

les critères suivants :

- atteinte polyarticulaire avec synovite, durable ou chronique, localisée surtout sur les articulations distales et pouvant aboutir à leur destruction.
- réaction inflammatoire non suppurative.
- éventuellement atteintes viscérales.

B - CHOIX DE LA POLYARTHRITE

Les raisons qui nous ont fait éliminer d'emblée certaines arthrites sont dues :

- au type même de l'arthrite
  - . trop peu ressemblante au modèle humain,
  - . de type suppuratif,
  - . faisant appel à des théories nouvelles et ne présentant pas de bons modèles expérimentaux par leur manque de reproductibilité et leur aspect encore mal connu.

- à l'espèce animale employée
  - . il est évident que l'utilisation du Singe ou du Porc nous aurait posé quelques problèmes d'ordre pratique.

Notre but n'était pas de faire de la recherche sur les maladies articulaires. Nous avions donc besoin d'un modèle:

- fidèle et reproductible,
- déjà bien étudié théoriquement,
- de réalisation pratique et relativement aisée.

Au moment où nous avons commencé ce travail, nous avions à notre disposition deux types d'arthrites réalisables :

- l'arthrite à Mycoplasma arthritidis,
- la polyarthrite à adjuvant de FREUND

les deux se réalisant chez le Rat.

Nous avons fait quelques essais préliminaires et nous avons rapidement abandonné l'arthrite à PPLO. En effet :

- l'obtention d'animaux arthritiques exige trois étapes sur trois séries d'animaux différents ; la préparation est assez longue et les besoins en animaux importants,

- les animaux doivent être utilisés le 9e ou le 10e jour après l'injection de l'exsudat, sinon l'arthrite diminue beaucoup d'intensité jusqu'à disparaître,

- les animaux sont dans un état général très altéré et la mortalité est importante, déjà au cours du déroulement de l'arthrite et encore plus au cours des expériences.

Nous avons donc choisi la polyarthrite à adjuvant qui nous offrait un modèle à la fois :

- très reproductible,
- de réalisation rapide, sans stade intermédiaire,
- donnant des animaux dans un état général affaibli mais acceptable, et utilisables environ trois semaines après l'injection d'adjuvant et pendant un certain temps après.

L'inconvénient majeur est que ce type d'arthrite ne se développe que chez le Rat.

Nous allons décrire cette maladie.

C - LA POLYARTHRITE A ADJUVANT DE FREUND

I - HISTORIQUE

En 1937 FREUND (30) signalait l'augmentation du pouvoir antigénique d'un corps lorsqu'il était additionné d'un mélange de bacilles tuberculeux tués et d'émulsion huileuse. PEARSON (62) par la suite provoqua chez le Rat des polyarthrites par injection d'adjuvant seul. De nombreux laboratoires travaillèrent sur ce sujet : PEARSON et coll. (63-65), WARD et JONES (95) aux Etats-Unis, NEWBOULD (60) en Grande-Bretagne, LACAPERE (45) puis DELBARRE (16) en France etc...

II - TECHNIQUE EXPERIMENTALE

L'incidence, la période de latence, la dissémination et l'intensité de la maladie varient beaucoup selon le type d'adjuvant utilisé, le lieu d'injection, l'âge des rats.

- Choix de l'animal

Les auteurs utilisent différentes souches de rats. De plus LACAPERE (45) a montré l'importance de l'âge des rats : ils doivent avoir entre 30 et 90 jours.

Nous avons utilisé des rats mâles de la souche Sprague Dawley, provenant de l'élevage Charles River France. Ces animaux sont gnotobiotiques ou SPF (Specific Pathogen Free). Nous les utilisons âgés de 8 semaines et pesant environ 250 g. Les animaux témoins ont toujours fait partie du même arrivage.

- Type d'adjuvant

Diverses Mycobactéries sont employées, mais les plus utilisées sont les Mycobacterium Tuberculosis et Butyricum. Une fraction glycolipopeptidique de la cire D de la capsule bactérienne est responsable du pouvoir arthrogène. Une autre fraction

non arthrogène serait responsable de la réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine (WOOD et coll. (98)). Le support est toujours à base d'huile minérale.

Dans ces conditions, les auteurs obtiennent des arthrites avec une fréquence de 75 à 100 %.

Nous avons fait plusieurs essais avec des adjuvants de composition différente. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec, comme support, une émulsion composée de :

Huile de paraffine	6 parties
Eau distillée	4 parties
Tween 80	1 partie

Cette émulsion, passée 30 minutes dans un mélangeur, est additionnée de Mycobacterium Butyricum (Difeo) préalablement broyé au mortier, et dans la proportion de 6 mg/ml. L'ensemble est passé 2 ou 3 heures au broyeur, puis deux fois 30 minutes à l'autoclave à 120°C .

Cet adjuvant est conservé au réfrigérateur dans des ampoules scellées. Au moment de l'emploi le mélange est porté à 37°C et réémulsionné par agitation violente.

Le passage au mélangeur et au broyeur est important, ainsi que le chauffage, car les cires de la capsule bactérienne, plus actives dans le déclenchement de l'arthrite, sont libérées plus facilement.

- Lieu d'injection

Les auteurs injectent l'adjuvant dans la patte, à la base de la queue ou dans la région cervicale postérieure. Nous avons préféré injecter 0,1 ml du mélange par voie intradermique dans le coussinet de la patte arrière droite des rats, de manière aseptique bien entendu.

Il est surtout important de bien injecter par voie intradermique et non pas sous-cutanée. En effet, la voie intradermique permet d'atteindre le système lymphatique périphérique qui semble jouer un rôle très important dans la diffusion de l'adjuvant. JONES (40), par injection de mycobactéries marquées au carbone 14 et NEWBOULD (59-60), par l'emploi d'un adjuvant coloré, ont mis ce rôle du système lymphatique en évidence.

III - DESCRIPTION DE LA MALADIE

Lésions articulaires

Tout d'abord apparaît une arthrite primaire au lieu d'injection. Elle n'est pas spécifique; c'est une réaction inflammatoire qui régresse au bout de quelques jours. L'arthrite secondaire apparaît entre le 10e et le 25e jour après injection de l'adjuvant. Elle est précédée par un amaigrissement de l'animal.

C'est une arthrite migratrice, d'aspect inflammatoire, atteignant surtout les articulations en peau glabre, ainsi que les articulations de la queue.

Le maximum d'intensité a lieu 10 à 15 jours après le début de la maladie. L'évolution est variable. Après la période inflammatoire, s'installent une ténosynovite chronique avec remaniements trophiques, ankylose et hyperostose.

On peut observer des poussées inflammatoires tardives avec amaigrissement, réalisant ainsi une arthrite chronique auto-entretenue.

Lésions viscérales

JONES (41) et PEARSON (64) ont observé des lésions, n'apparaissant d'ailleurs qu'en présence de l'arthrite :

- lésions du système lymphatique avec adénopathies superficielles et profondes,

- lésions cutanées aiguës à type d'érythème fugace (oreille) ou chroniques à type de kératodermie et de nodule en peau glabre (queue),

- lésions oculaires : iridocyclite et conjonctivite,

- lésions de l'appareil génito-urinaire (uréthrite et balanite),

- lésions du tractus gastro-intestinal : diarrhée fréquente,

- lésions du système nerveux : beaucoup plus rares, elles sont à type de méningite histio-lymphocytaire, ou de lésions des gaines nerveuses : sciatique en particulier.

IV - PATHOGENIE DE LA MALADIE

1) Le rôle d'une infection à germes banaux ou virale a été abandonné :

- PEARSON (68) a réalisé des arthrites à adjuvant chez des animaux aseptiques (germ-free).

- De plus tous les essais de culture et de recherche de germes et de virus sont restés négatifs.

2) La théorie immunologique suggérant que la polyarthrite du Rat à adjuvant serait une réaction d'hyper-sensibilité retardée repose sur les faits suivants :

- il existe une période de latence d'apparition de la polyarthrite, au minimum 9 jours,

- la maladie peut être transférée à des receveurs de même souche par l'injection de cellules lymphoïdes de donneur arthritique (WAKSMANN (93) et PEARSON (67)),

- la réaction à la tuberculine est positive chez les rats (WAKSMANN (92)),

- histologiquement, la maladie articulaire se traduit par une synovite aiguë ou subaiguë avec hyperplasie de la couche bordante et hypertrophie des villosités. A ces lésions inflammatoires non spécifiques s'ajoutent parfois la formation de follicules lymphoïdes qui traduisent la réaction de la synoviale à un antigène (PEARSON (66)),

- les animaux sont protégés de l'arthrite par injection de sérum anti-lymphocytaire, connu pour ses propriétés immuno-dépressives sur l'immunité cellulaire et tissulaire (CURREY (15)). Or les sérums anti-lymphocytaires ne sont actifs que dans les cas d'hypersensibilité retardée.

V - RESULTATS ET COTATION

Avec la méthode employée nous avons obtenu tout au long de notre travail une fréquence d'arthrite de 80 à 100 %. Les arthrites obtenues sont d'intensité variable. Pour les évaluer nous avons adopté le système de cotation de DELBARRE et coll. (17).

On note les articulations des pattes antérieures et postérieures :

- radiocarpiennes
- tibiotarsiennes
- interphalangiennes proximales
- métacarpo et métatarsophalangiennes qui sont comptées comme une seule articulation
- queue.

La cotation se fait ainsi :

0 : Aspect normal
1 : Erythème
2 : Coexistence de rougeur et de gonflement
3 : Aspect pseudo phlegmoneux
4 : Lésions de nécrose au niveau de la patte injectée

On obtient ainsi un indice d'inflammation théorique maximum de 57 + 28 (2e chiffre pour la patte injectée qui est comptée à part). Ce maximum est purement théorique et dans la pratique on trouve des chiffres plus faibles (de 5 à 30 pour les 3 pattes et la queue et 5 à 20 pour la patte injectée, lors de notre travail).

Nous n'avons pas fait appel aux méthodes physiques de mesure de l'activité inflammatoire. En effet, la méthode de cotation employée, tout en étant très précise, est pratique et rapide et nous avions seulement besoin de contrôler la réussite de notre technique.

Pour la même raison, nous n'avons pas procédé aux examens radiologiques, histologiques et cytologiques indispensables dans l'étude théorique de l'arthrite.

VI - MODIFICATIONS BIOLOGIQUES

Signalons tout de suite qu'elles ne sont en général absolument pas spécifiques.

La polyarthrite s'accompagne généralement :

- d'une diminution de l'albumine sérique et des protides totaux,
- d'une augmentation des γ globulines au début de la maladie,
- d'une augmentation des α_1 et surtout des α_2 globulines.

Il y a donc perturbation du rapport albumine/globuline (LOWE (51), GLENN (33)).

GOULLET (36) a étudié les glycoprotéines chez le Rat arthritique. On assiste à une augmentation des α_1, des α_2 et des β-glycoprotéines.

GLENN a également trouvé des taux élevés des enzymes suivantes :

- lactico-déshydrogénase
- isocitrico-déshydrogénase
- transaminase glutamo-oxalo-acétique

mais ces taux ne présentent aucun caractère de spécificité.

Nous même avons procédé à des dosages d'ornithyl-carbamyl-transférase (voir page 36) qui ont donné des résultats normaux. La réaction de Walher Rose est toujours négative (FORMANEK (27)).

Une détermination qui paraît plus intéressante est celle de GLENN (33-34). Il chauffe 30 minutes à 50°C une dilution au 1/50 ou au 1/100 de sérum de rats arthritiques et après une lecture néphélémétrique il parvient à déterminer un "indice inflammatoire". Cet indice subit des variations importantes et appréciables au cours de l'évolution de l'arthrite (technique reprise par WINTER (96)). Nous avons fait quelques essais, mais cette méthode n'est pas assez pratique pour que nous ayons pu nous en servir comme contrôle de l'évolution de la polyarthrite.

MIKOLAJEW et coll. (57) ont observé une anémie hypochrome et macrocytique, une réticulocytose et une leucocytose augmentées, ainsi qu'une hyperplasie médullaire ; ce tableau sanguin a certains traits communs avec l'anémie humaine qui accompagne les états inflammatoires chroniques. Ils ont observé également une diminution du fer sérique.

D - PROBLEMES POSES PAR CE MODELE EXPERIMENTAL

- Le premier et le plus gênant est que la polyarthrite à adjuvant ne se réalise que chez le Rat. Nous serons donc privée de tous les tests pharmacodynamiques électifs d'une espèce : bronchospasme du Cobaye, cornée du Lapin etc...

- D'autre part ce rat malade est un invalide ; il ne peut pas s'appuyer sur ses pattes tuméfiées, surtout les postérieures, qui le font souffrir. De plus il est amaigri et son état général est altéré. Toutes les méthodes fondées sur la motilité et l'activité ne sont donc pas utilisables.

- Les quatre pattes et la queue sont atteintes, ce qui élimine encore les méthodes utilisant ces membres (méthodes de d'AMOUR et SMITH ou de la plaque chauffante par exemple).

Beaucoup d'autres épreuves, telle que la prise de la tension artérielle, sont réalisables mais ne donnent pas de bons résultats chez le Rat. Dans d'autres cas, il est recommandé d'utiliser des animaux jeunes ; or les nôtres ont au minimul 11 semaines au moment des expériences.

Un autre problème important quant à l'interprétation des résultats est celui de l'âge et du poids des rats. En effet, nous utilisons pour la polyarthrite des animaux de 250 g, âgés de 8 semaines, poids et âge pour lesquels nous obtenons le plus fort pourcentage de réussite. Lors de leur utilisation, c'est-à-dire au moins 3 semaines plus tard, les animaux témoins ont poursuivi leur croissance et pèsent environ 350 g. Les rats malades, au contraire, ont le plus souvent maigri. On se trouve donc devant deux lots d'animaux de même âge, mais de poids assez différent (50 à 100 g de différence). Certes, nous aurions

pu employer des rats témoins de même poids que les malades, mais par conséquent plus jeunes. Les interprétations des résultats auraient été tout autant difficiles et délicates. Aussi nous avons préféré rester dans le premier cas.

Des impératifs d'ordre pratique nous ont parfois amenée à préparer un assez grand nombre d'animaux à la fois, donc à avoir une utilisation assez étalée, ou à utiliser plusieurs fois les mêmes animaux (pour des épreuves différentes évidemment). On en est d'autant plus tenté que l'arthrite, après avoir atteint sa phase chronique, est stable assez longtemps, parfois jusqu'à 1 an. On est alors limité par le poids et la taille des animaux, surtout des témoins.

Sauf exception, nous avons utilisé les rats 25 à 50 jours après injection de l'adjuvant.

Toutes ces considérations nous montrent que l'éventail de méthodes pharmacodynamiques à notre disposition était assez limité. De plus l'interprétation des résultats est très délicate. En effet, il faudra toujours tenir compte du fait que l'animal est très malade, tout au moins durant la phase aiguë. Son état équivaudrait à un état grabataire chez l'Homme.

E - UTILISATION DES STATISTIQUES

Tous les résultats ont été exprimés par la moyenne suivie de l'erreur type à la moyenne multipliée par t, soit $m \pm t.sm$. Ce mode d'expression ne renseigne pas sur l'étendue de la variation mais donne une juste estimation de la moyenne. Le fait de trouver dans certains cas un t.sm supérieur à la moyenne s'explique lorsqu'il y a une grande variation dans les résultats (cas des temps de sommeil où nous faisons intervenir dans les calculs des temps de sommeil nuls lorsque les animaux ne dorment pas).

Pour les comparaisons de moyennes, nous avons préféré utiliser le test F. En effet le t de Student est applicable :

- aux comparaisons entre deux échantillons différents,
- aux comparaisons "avant-après" sur le même échantillon. Le test F, lui, est applicable lorsque l'on travaille sur deux ou plusieurs échantillons différents (comparaison de moyennes, corrélation, analyse de covariance). L'éventail de possibilités est beaucoup plus important.

Pour les comparaisons de pourcentages nous avons utilisé le X^2 de Pearson ou le X^2 corrigé de Yates.

C H A P I T R E II

ACTION DES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE

A - ANESTHESIQUES GENERAUX ET HYPNOTIQUES

I - ETHER

C2 H5-O-C2H5

L'éther est un anesthésique général volatil, actif par voie pulmonaire et induisant un sommeil de courte durée.

La méthode utilisée est une adaptation de celle décrite par BOISSIER (2). Les animaux sont placés un certain temps dans une atmosphère saturée en vapeurs d'éther et on mesure le temps de sommeil après le retour en atmosphère normale. Pour cela, on met sous la plaque d'un dessicateur de taille moyenne, un coton imbibé d'une quantité d'éther en excès. Avec 100 ml environ, l'atmosphère reste saturée malgré l'ouverture du dessicateur, à l'introduction et à la sortie des animaux. Nous observons les animaux les uns après les autres en prenant soin d'opérer rapidement et exactement de la même manière (ceci nous permet d'éviter un éventuel effet de groupe).

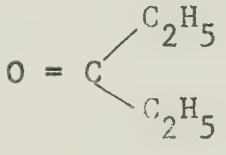
Pour mesurer le temps de sommeil, nous avons utilisé la technique employée par QUEVAUVILLER et GARCET (76). Le temps de sommeil est compté depuis le moment où l'animal se met sur le côté jusqu'à celui où il se remet spontanément sur ses pattes.

Un premier essai avec un temps d'inhalation de 2 minutes 30 secondes n'a pas donné de résultats significatifs, et d'autre part, un fort pourcentage d'animaux ne dormaient pas du tout. Après divers essais nous avons laissé finalement les animaux 5 minutes dans le dessicateur. Bien que certains animaux témoins ne dorment pas encore, les résultats sont intéressants (Tableau I).

Les résultats nous montrent donc que la polyarthrite à adjuvant prolonge d'environ trois fois et demie la narcose à l'éther chez le Rat (augmentation de 259 % et 276 % des temps de sommeil des malades par rapport aux témoins) à condition que le temps d'inhalation initial soit suffisant.

II - URETHANNE

ou Carbamate d'Ethyle



Nous avons administré l'uréthanne à la dose de 1 g/Kg, par injection intra-péritonéale d'une solution à 10 % dans le sérum physiologique. Les résultats sont réunis dans le Tableau II.

Il n'y a pas de différence significative pour les temps de sommeil. Par contre, nous observons une différence pour les temps d'endormissement, les animaux arthritiques s'endormant beaucoup plus rapidement que les témoins (le temps d'endormissement est compté depuis le moment de l'injection du produit jusqu'à la perte du réflexe de posture).

T A B L E A U I

TEMPS DE SOMMEIL APRES INHALATION D'ETHER CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	PREMIERE EXPERIENCE		DEUXIEME EXPERIENCE	
	TEMOINS	MALADES	TEMOINS	MALADES
Temps d'inhalation en minutes	5	5	5	5
Nombre d'animaux	15	15	9	11
Poids moyen des animaux en grammes	370	280	390	310
% d'animaux non endormis	26 %	0	55 %	0
Temps de sommeil en secondes m $\pm$ t.sm	27 $\pm$ 15,8	97 $\pm$ 36,3	21 $\pm$ 24,5	79 $\pm$ 41,1
Test F	$F\ {}^{1}_{28} = 14,30$ $p < 0,01$ **		$F\ {}^{1}_{18} = 6,58$ $p < 0,05$ *	
% d'augmentation du temps de sommeil	259 %		276 %	

T A B L E A U II

ACTION HYPNOTIQUE DE L'URETHANNE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	PREMIERE EXPERIENCE		DEUXIEME EXPERIENCE	
	TEMOINS	MALADES	TEMOINS	MALADES
Dose	1 g/Kg	1 g/Kg	1 g/Kg	1 g/Kg
Nombre d'animaux				
Temps d'endormissement	5	11	6	10
Temps de sommeil	5	12	9	11
Poids des animaux en grammes	460	380	425	335
% d'animaux non endormis	0	8 %	33 %	9,9 %
Temps d'endormissement en secondes m ± t.sm	486 ± 615,35	90 ± 0	268 ± 326,64	86 ± 11,72
Test F pour le temps d'endormissement	$F\ {}^{1}_{14} = 7,70$ $p < 0,05$ *		$F\ {}^{1}_{14} = 7,35$ $p < 0,05$ *	
% de diminution du temps d'endormissement	81,5 %		68 %	
Temps de sommeil en minutes m ± t.sm	235 ± 73,11	238 ± 58,69	207 ± 127,51	253 ± 88,08
Test F pour le temps de sommeil	$F\ {}^{1}_{15} = 0,007$ N.S.		$F\ {}^{1}_{18} = 0,15$ N.S.	

III - HYDRATE DE CHLORAL

C C13 - C (OH)2

L'hydrate de chloral est administré à raison de 300 mg/Kg par injection intra-péritonéale d'une solution à 3 %. Les résultats sont rapportés dans le Tableau III.

Nous ne transcrivons pas les temps d'endormissement qui étaient pratiquement les mêmes dans les deux lots d'animaux. Nous observons des différences significatives pour les temps de sommeil. L'arthrite à adjuvant sensibilise les rats malades qui dorment une foie et demie plus longtemps que les témoins (augmentation de 37 % et 49 % des temps de sommeil des malades par rapport aux témoins).

IV - BARBITURIQUES

Ainsi que nous l'avons publié en partie (74) nous avons utilisé trois barbituriques à devenir métabolique différent :

- Phénobarbital : Excrétion rénale dominante
- Mébubarbital : Dégradation hépatique dominante
- Thiopental : Dégradé par le foie, puis éliminé par le rein après accumulation dans le tissu adipeux.

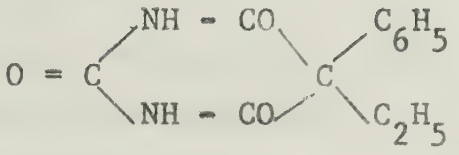
Dans tous les cas, nous calculerons les temps d'endormissement et les temps de sommeil tels qu'ils ont été définis plus haut.

T A B L E A U III

ACTION HYPNOTIQUE DE L'HYDRATE DE CHLORAL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	PREMIERE EXPERIENCE		DEUXIEME EXPERIENCE	
	TEMOINS	MALADES	TEMOINS	MALADES
Dose	300 mg/Kg	300 mg/Kg	300 mg/Kg	300 mg/Kg
Nombre d'animaux	18	18	18	18
Poids moyen des animaux en grammes	469	418	400	380
% d'animaux non endormis	0	0	16 %	0
Temps de sommeil en minutes m ± t.sm	77,94 ± 16,20	106,72 ± 19,89	62,55 ± 16,33	93,44 ± 13,82
Test F	$F^{1}_{34} = 5,57$ $p < 0,05$ *		$F^{1}_{34} = 9,16$ $p < 0,01$ **	
% d'augmentation du temps de sommeil	37 %		49 %	

1) Phénobarbital



Nous avons fait deux expériences dont les similitudes expérimentales nous permettent de cumuler les résultats.

Le phénobarbital est injecté par voie intra-péritonéale en solution à 1,1 % dans le soluté physiologique à la dose de 110 mg/Kg. La dose employée a sans doute été un peu forte, car la mortalité a été importante surtout chez les malades :

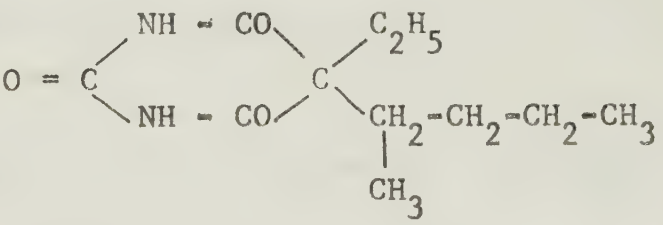
- 17,65 % de morts chez les animaux témoins
- 40 % de morts chez les animaux malades

Les animaux arthritiques montrent donc une sensibilité plus grande au phénobarbital, non seulement pour la toxicité, mais aussi pour :

- les temps d'endormissement : diminution de 47 %
- les temps de sommeil : augmentation de 22 %

Dans les deux cas le test F est significatif (Tableau IV).

2) Mébubarbital



Nous avions fait au début de notre travail deux expériences sur des rats atteints de polyarthrite à PPLO.

Une première expérience, en utilisant la dose de 50 mg/Kg, a montré que les temps d'endormissement étaient égaux et que les temps de sommeil étaient augmentés de 78 %. La mortalité étant trop importante chez les malades, nous avons fait une deuxième expérience en utilisant une dose plus faible : 25 mg/Kg.

T A B L E A U IV

ACTION HYPNOTIQUE DU PHENOBARBITAL CHEZ LE RAT NORMAL DU ARTHRITIQUE

	TEMOINS	MALADES
Dose	110 mg/Kg	110 mg/Kg
Nombre d'animaux	17	20
Poids moyen des animaux en grammes	257	236
% d'animaux morts en cours d'expérience	17,6 %	40 %
Temps d'endormissement en minutes m ± t.sm	29,88 ± 5,97	15,82 ± 2,16
Test F pour le temps d'endormissement	$F\ {}^{1}_{35} = 21,77$	$p < 0,01$ **
% de diminution du temps d'endormissement	47 %	
Temps de sommeil en minutes m ± t.sm	266 ± 22,16	324 ± 350,9
Test F pour le temps de sommeil		
Avant analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{24} = 9$	$p < 0,05$ *
Après analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{23} = 4,41$	$p < 0,05$ *
% d'augmentation du temps de sommeil	22 %	

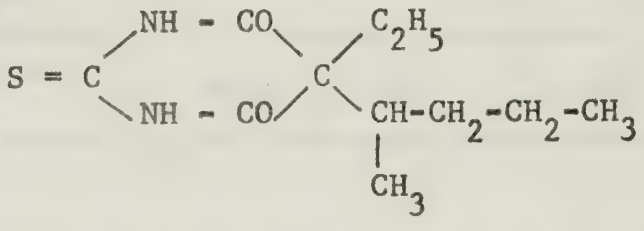
Le temps d'endormissement est alors diminué de 57 % chez les malades et le temps de sommeil augmenté de 210 %. Les différences sont significatives.

Par la suite, ayant abandonné ce mode expérimental, nous avons travaillé avec des animaux atteints de polyarthrite à adjuvant de FREUND, et à la dose de 25 mg/Kg (solution à 1 % dans le sérum physiologique, injection intra-péritonéale).

Les résultats sont indiqués dans le Tableau V. Bien que les temps d'endormissement chez les malades montrent une diminution de 35 % par rapport à ceux des témoins, le test F n'est pas significatif.

Pour les temps de sommeil, les résultats sont plus intéressants car nous avons une augmentation de 138 % des malades par rapport aux témoins et le test F est hautement significatif.

3) Thiopental



Une première expérience à la dose de 30 mg/Kg n'a pas été utilisable statistiquement étant donné le trop petit nombre d'animaux. Mais déjà on observait une nette augmentation de la sensibilité des animaux arthritiques au thiopental. Les deux expériences suivantes furent faites à la dose de 35 mg/Kg (injection intra-péritonéale d'une solution à 0,8 % dans le soluté physiologique). Les résultats sont cumulés dans le Tableau VI.

T A B L E A U V

ACTION HYPNOTIQUE DU MEBUBARBITAL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	TEMOINS	MALADES
Dose	25 mg/Kg	25 mg/Kg
Nombre d'animaux	16	16
Poids moyen des animaux en grammes	228	198
% d'animaux morts en cours d'expérience	0	6 %
Temps d'endormissement en secondes m ± t.sm	610,6 ± 186,41	398,1 ± 291,42
Test F pour le temps d'endormissement	$F\ {}^{1}_{30} = 1,71$ N.S.	
% de diminution du temps d'endormissement	35 %	
Temps de sommeil en minutes m ± t.sm	44,9 ± 6,09	107 ± 13,65
Test F pour le temps de sommeil		
Avant analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{29} = 82$ $p < 0,001$ ***	
Après analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{28} = 54,61$ $p < 0,001$ ***	
% d'augmentation du temps de sommeil	138 %	

T A B L E A U VI

ACTION HYPNOTIQUE DU THIOPENTAL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	TEMOINS	MALADES
Dose	35 mg/Kg	35 mg/Kg
Nombre d'animaux	20	23
Poids moyen des animaux en grammes	343	275
% d'animaux non endormis	35 %	4,5 %
% d'animaux morts en cours d'expérience	0	4,5 %
Temps d'endormissement en secondes m ± t.sm	286,92 ± 139,52	193,18 ± 61,56
Test F pour le temps d'endormissement	$F\ {}^{1}_{33} = 2,26$	N.S.
% de diminution du temps d'endormissement	33 %	
Temps de sommeil en minutes m ± t.sm	82,63 ± 41,23	281,9 ± 46,77
Test F pour le temps de sommeil		
Avant analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{40} = 43$	$p < 0,001$ ***
Après analyse de covariance	$F\ {}^{1}_{39} = 26,56$	$p < 0,001$ ***
% d'augmentation du temps de sommeil	242 %	

Ces résultats ont été confirmés lors d'une quatrième expérience à la dose de 40 mg/Kg faite pour l'étude de l'élimination sanguine du thiopental (voir page 39).

Comme dans le cas du nembutal, les temps d'endormissement chez les rats malades montrent une diminution de 33 % par rapport aux témoins, mais la différence entre les deux moyennes n'est pas statistiquement significative. Par contre, nous observons une différence hautement significative entre les moyennes des temps de sommeil, et l'augmentation est de 242 %.

V - DISCUSSION DES RESULTATS

1) Notre première idée fut tout de suite que les différences observées pouvaient être dues à la différence de poids des animaux et que l'intensité de l'arthrite jouait aussi un rôle.

Nous avons donc effectué les calculs suivants avec l'aide du Docteur BROUILHET :

a) Une analyse de covariance sur les temps de sommeil observés avec les trois barbituriques nous a permis de séparer ce qui était dû à la maladie d'une part, et à la différence de poids d'autre part. C'est-à-dire que pour le test F, on considère les animaux comme ayant le même poids. Dans toutes nos expériences, après élimination du facteur poids, les tests F sont restés significatifs ou hautement significatifs, et les animaux arthritiques dorment deux fois et demie à trois fois et demie plus longtemps que les témoins (Tableau VII).

b) Une corrélation entre l'augmentation du temps de sommeil chez les animaux arthritiques et le degré d'intensité de l'arthrite n'a pas donné de résultats significatifs (Tableau VIII).

T A B L E A U VII

SIGNIFICATION DU TEST F AVANT ET APRES ELIMINATION DU FACTEUR POIDS CHEZ LES ANIMAUX

PRODUITS	TEST F AVANT ANALYSE DE COVARIANCE	TEST F APRES ANALYSE DE COVARIANCE
Phénobarbital	$F\ {}^{1}_{24} = 9$ $p < 0,05$ *	$F\ {}^{1}_{23} = 4,41$ $p < 0,05$ *
Mébubarbital	$F\ {}^{1}_{29} = 82$ $p < 0,001$ **	$F\ {}^{1}_{28} = 54,61$ $p < 0,001$ **
Thiopental	$F\ {}^{1}_{40} = 43$ $p < 0,001$ **	$F\ {}^{1}_{39} = 26,56$ $p < 0,001$ **

T A B L E A U VIII

CORRELATION ENTRE LE TEMPS DE SOMMEIL (Y) ET L'INDICE D'ARTHRITE (X)

PRODUITS	NOMBRE D'ANIMAUX	ARTHRITE PRIMAIRE Xp	ARTHRITE SECONDAIRE Xs	TOTAL Xt
Phénobarbital	12	r = 0,0728 N.S.	r = - 0,1839 N.S.	r= -0,0670 N.S.
Mébubarbital	11		r = 0,5665 N.S.	
Thiopental	22	r = 0,0695 N.S.	r = - 0,1300 N.S.	r= -0,3161 N.S.

En résumé, nous voyons que ni la différence de poids des animaux, ni le degré d'intensité de l'arthrite n'interviennent dans l'augmentation du temps de sommeil chez les animaux arthritiques.

2) Nous avons pensé à une altération hépatique ou rénale. En effet, BUCHEL et LEVY (8) et RUCKEBUSH et GRIVEL (79) ont montré que les malades ayant une atteinte hépatique sont plus sensibles aux barbituriques. De plus, on sait que l'administration du chloral est à éviter en cas de déficience hépatique ou rénale. Enfin, le rein jouant un rôle important dans les processus d'élimination, un mauvais fonctionnement de cet organe pourrait intervenir.

Mais plusieurs faits ne sont pas en faveur de cette hypothèse :

- Tout d'abord les études histologiques de PEARSON et coll. (64), JONES et WARD (41), LACAPERE (45) ont montré que la polyarthrite à adjuvant n'atteint pas les reins et que le foie des animaux ne présente que de rares foyers granulomateux.

- D'autre part, nous avons effectué des dosages d'Ornithyl-Carbamyl-Transférase (O.C.T.), enzyme spécifique du foie et dont le taux s'élève à la moindre altération hépatique. Nous avons employé une méthode adaptée de celle de REICHARD et REICHARD (77). Après réaction citrulline-arséniate, on dose l'ammoniac (formé par décomposition du carbamyl-arséniate) par adsorption sur résine et réaction de Berthelot.

Nous avons trouvé les résultats suivants :

Témoins : $m \pm t.sm$ = 1255 $\pm$ 915 unités Sigma

Malades : $m \pm t.sm$ = 1265 $\pm$ 473 unités Sigma

Normales de la méthode : 0 à 500 unités

Limites " " " : 500 à 1.000 unités

Les résultats sont donc subnormaux et surtout on n'observe pas de différence significative entre les témoins et les malades.

- Les résultats significatifs obtenus l'ont été dans le cas de substances variées : barbituriques à métabolismes différents d'une part, et autres anesthésiques comme l'éther et le chloral d'autre part. Donc, la sensibilité particulière des animaux arthritiques ne provient pas d'une altération hépatique globale.

3) On sait que le tissu adipeux joue un rôle dans le cas de l'éther, concentré par la graisse corporelle et éliminé lentement (CHENOWETH et coll. (13)) et du thiopental qui n'est éliminé qu'après accumulation dans le tissu adipeux. Dans notre cas, les animaux malades étant plus maigres, nous ne pouvons invoquer cet argument.

4) La température des animaux ne peut être mise en cause ; en effet lors d'une expérience ultérieure, nous avons pu vérifier que les animaux témoins et malades ont sensiblement la même température de base (voir page 70). Les animaux arthritiques font une légère poussée fébrile en cours d'après-midi, mais comme elle est de l'ordre de quelques dixièmes de degrés, elle est négligeable.

5) Nous avons envisagé également le cas de l'agression. En effet, toute maladie peut être considérée comme une agression au sens large du terme, et à fortiori la polyarthrite à adjuvant de FREUND qui atteint si gravement les animaux.

Mais les répercussions pharmacologiques d'agressions de nature et d'intensité diverses sont souvent contradictoires. En particulier dans le cas des barbituriques, RUPE et coll. (80) et BOUSQUET et coll. (6) ont observé une diminution des effets de certains barbituriques, du méprobamate et de la zoxazolamine. DRIEVER et BOUSQUET (20) ont observé le même phéno-

mène pour le pentobarbital et ont montré que le métabolisme de l'hexobarbital est accéléré. L'agression était obtenue par ligature de la patte du Rat. Par contre, BUCHEL et coll. (9) en expérimentant sur des rats soumis à une agression par contrainte obtiennent des résultats opposés : potentialisation de la durée du sommeil expérimental pour l'hexobarbital (par inhibition du métabolisme) et pour le barbital (par accélération de la pénétration cérébrale). Nos observations se rapprochent donc plus des résultats obtenus par BUCHEL et collaborateurs.

De toute façon, l'agression est un domaine où les résultats obtenus manquent trop d'homogénéité pour y chercher des arguments définitifs.

6) Les barbituriques semblent avoir une toxicité plus grande vis-à-vis des malades, bien que le X^2 de PEARSON ne soit pas significatif (1,25 dans le cas du thiopental). Or KATO et coll. (42) ont montré l'influence de la teneur en protéines du régime sur la toxicité et le métabolisme de différents médicaments. Le métabolisme du pentobarbital, de la strychnine et du méprobamate est nettement diminué chez la Ratte immature par régime pauvre en protéines. La toxicité de ces produits augmente avec un régime non azoté et le métabolisme par les microsomes hépatiques est diminué. LEVY et coll. (49) ont observé le même phénomène dans le cas du thiopental. On sait aussi qu'un régime pauvre en hydrates de carbone modifie l'activité des enzymes hépatiques (VAUGHAN et coll. (91)). Or nos animaux sont dans un état de dénutrition avancée. Ils sont en carence protéinique par le simple fait qu'ils n'ont pas d'appétit et qu'ils mangent très peu (surtout dans la phase aiguë de la maladie).

Nous avons donc pensé à un catabolisme différent chez les animaux arthritiques. On peut en effet supposer qu'une éventuelle modification métabolique engendrée par la polyarthrite à adjuvant de FREUND pourrait perturber les processus

enzymatiques et expliquer ainsi l'augmentation de l'action hypnotique chez les animaux malades.

Pour vérifier cette hypothèse nous avons procédé au dosage du thiopental (cas le plus significatif parmi nos résultats) chez les rats témoins et malades à différents temps après l'injection. Nous suivons ainsi la disparition du barbiturique dans le sang et son élimination dans les urines :

. Les prélèvements sanguins ont été faits par ponction dans le sinus veineux de l'oeil.

. Les prélèvements d'urines ont été faits par ponction directe dans la vessie après sacrifice de l'animal (la vessie a été vidée manuellement et le pénis ligaturé au moment de l'injection de thiopental).

. Pour le dosage nous avons utilisé la méthode de BRODIE et coll. (7) . Cette méthode dose uniquement le thiopental et n'inclut pas les produits de catabolisme. Le thiopental est extrait par l'éther de pétrole, repris par la soude et dosé par absorption dans l'ultra-violet à 305 mμ.

. Le thiopental est injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 40 mg/Kg.

. Nous avons fait une première expérience pour nous orienter en effectuant des prélèvements sanguins 2 et 6 heures après l'injection de thiopental. Puis nous avons fait deux autres expériences en utilisant des lots de 5 animaux malades et témoins sacrifiés respectivement à 15, 60, 120, 240, 360 minutes après l'injection afin de recueillir les échantillons. Le taux plasmatique de thiopental a été déterminé à chaque temps, le taux urinaire après 4 heures seulement.

. Les résultats sont consignés dans le tableau IX et la courbe 1.

Bien sûr il aurait été plus rigoureux d'injecter le thiopental par voie intra-veineuse et d'opérer sur un plus grand nombre d'animaux dans chaque lot, mais les difficultés d'ordre pratique nous en ont empêchée. D'autre part, lors de la deuxième expérience le taux plasmatique à 60 minutes ne concorde pas avec celui des autres expériences.

Malgré ces réserves nous voyons que l'élimination du thiopental chez les animaux témoins et arthritiques est identique. Il y a une légère différence d'une expérience à l'autre, mais dans la même expérience les courbes de disparition du barbiturique dans le sang des témoins et des malades sont identiques et parallèles.

Par contre nous ne pouvons affirmer que la dégradation du thiopental soit la même qualitativement, n'ayant pas effectué les dosages de métabolites intermédiaires, comme l'acide carboxylique du thiopental par exemple.

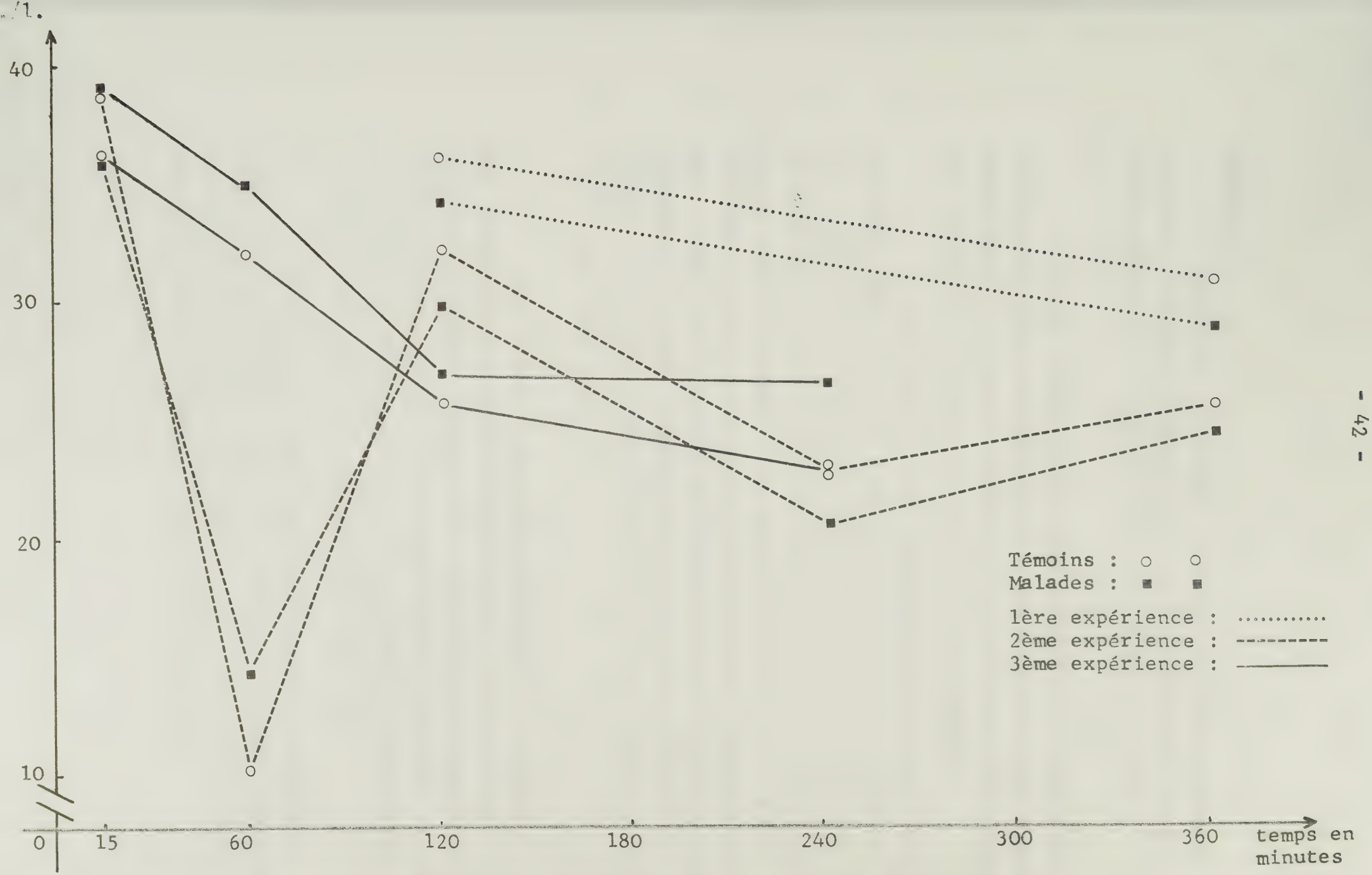
De plus, la technique de dosage employée n'est pas assez sensible pour mettre en évidence de faibles différences de concentration du thiopental pouvant être responsable de la potentialisation du sommeil observée chez nos animaux malades. Il serait également intéressant d'effectuer des dosages cérébraux de barbituriques pour étudier la cinétique de la pénétration et de l'élimination cérébrale des produits.

En résumé, ces dosages laissent penser qu'il n'y a pas de différence importante dans la fixation et l'élimination du thiopental chez les rats témoins et arthritiques.

T A B L E A U IX

TAUX PLASMATIQUE ET URINAIRE APRES INJECTION DE 40 mg/Kg de THIOPENTAL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

	Animaux	Poids des animaux en grammes	Taux plasmatique en mg/l en fonction du temps après l'injection					Taux urinaire en γ/4 heures
			15 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.	240 min.
1re Expérience	Témoins	278			36,3		31,2	
	Malades	234			34,4		29	
2e Expérience	Témoins	390	39	10,3	33,5	23	26	64
	Malades	310	36	14,5	30	21	25	58,5
3e Expérience	Témoins	358	36	32	26	23		74
	Malades	283	37	35	27	27		83



COURBE N° I : DECROISSANCE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DU THIOPENTAL.

CONCLUSION

Toutes les hypothèses citées plus haut ne peuvent expliquer de manière satisfaisante la diminution des temps d'endormissement et l'augmentation des temps de sommeil.

Il est quand même vraisemblable que la carence nutritionnelle dont souffrent nos animaux perturbe les processus enzymatiques et que par conséquent le métabolisme des hypnotiques étudiés soit diminué et leur toxicité augmentée.

Le fait que les temps d'endormissement soient beaucoup plus courts chez les malades (excepté pour le chloral) peut s'expliquer par une pénétration cérébrale plus rapide des produits (le cas de l'uréthanne est un peu différent puisque les temps de sommeil sont semblables et qu'il n'y a de différences significatives que pour les temps d'endormissement; dans ce cas, les interférences métaboliques sont sûrement moins importantes). L'état d'agression permanente dans lequel se trouvent les animaux malades pourrait également expliquer les différences observées.

Pour conclure, nous nous bornerons à constater la plus grande sensibilité des rats atteints de polyarthrite à adjuvant de FREUND à l'action des anesthésiques généraux et des hypnotiques étudiés, pouvant peut être s'expliquer par une modification de la perméabilité de la barrière hémo-méningée et par une inhibition des mécanismes enzymatiques.

A retenir que dans tous les cas où les animaux devront être anesthésiés, nous utiliserons l'uréthanne, hypnotique présentant le moins de différence entre témoins et malades, afin d'éviter d'éventuelles interférences.

B - EXCITANTS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Nous avons étudié l'action de plusieurs excitants du système nerveux central :

- l'amphétamine, à prédominance cérébrale (que nous verrons plus loin au chapitre des neuroleptiques comme anticataleptique),
- la strychnine, à prédominance médullaire,
- deux agents convulsivants : le pentétrazol et l'électrochoc. De plus nous avons étudié le rôle protecteur du phénobarbital vis-à-vis de cette épilepsie expérimentale.

I - LA STRYCHNINE

Pour rechercher une éventuelle différence de toxicité, nous avons déterminé la DL 50 du sulfate de strychnine chez les animaux malades et témoins.

Nous avons employé des solutions à 1 et 2 mg/ml de sulfate de strychnine dans le soluté physiologique et utilisé les doses de 2, 2,5, 3 et 3,5 mg/Kg sur des lots de 5 animaux.

Nous avons obtenu des DL 50 de 2,90 mg/Kg pour les témoins et de 2,40 mg/Kg pour les malades. Pour confirmer ce résultat nous avons répété l'expérience mais avec des doses plus rapprochées pour avoir un résultat plus précis : 2,10, 2,30, 2,50 et 2,70 mg/Kg pour les malades et 2,70, 2,90, et 3,10 mg/Kg pour les témoins. Les résultats ont été semblables à ceux trouvés dans la première expérience. Les DL 50 ont été calculées par la méthode de Miller et Tainter (Tableau X).

T A B L E A U X

DL 50 DU SULFATE DE STRYCHNINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

N°s des expériences	Lots d'animaux	Poids moyen des animaux en grammes	DL 50
1re Expérience	Témoins	301	2,90 mg/Kg
	Malades	243	2,40 mg/Kg
2e Expérience	Témoins	288	2,90 mg/Kg
	Malades	257	2,30 mg/Kg

Le sulfate de strychnine se révèle donc légèrement plus toxique pour les animaux malades que pour les témoins. Etant donné le petit nombre d'animaux utilisés, les résultats n'ont pas pu être traités statistiquement par la méthode de Litchfield.

II - PENTETRAZOL

Le pentétrazol a été administré par voie intra-péritonéale à la dose de 110 mg/Kg. La crise convulsive se produit après un temps de latence et comporte :

- une phase tonique avec extension des pattes antérieures,
- une phase clonique avec mouvements de pédalage des quatre pattes,
- puis mort ou récupération plus ou moins lente.

Tout d'abord nous avons observé la crise chez les animaux à l'état normal. Puis nous avons étudié l'action protectrice du phénobarbital vis-à-vis de cette épilepsie expérimentale. Etant donné les différences observées avec ce barbiturique pour les temps de sommeil, il était intéressant d'observer son action dans un autre champ d'activité.

Pour simplifier la comparaison des résultats nous avons pris comme critère la mort des animaux.

Dans chaque groupe les animaux témoins et les animaux malades ont tous reçu 110 mg/Kg de pentétrazol par voie intra-péritonéale. Nous avons observé la crise convulsive sur deux lots traités préventivement par le phénobarbital et deux lots non traités. Les trois expériences réalisées ne peuvent être cumulées car les conditions expérimentales sont trop différentes.

Les résultats trouvés chez les animaux non traités sont rassemblés dans le Tableau XI. Tous les animaux font des crises toniques et on trouve sensiblement le même pourcentage d'animaux morts chez les malades et chez les témoins (X^2_c non significatif).

Par contre le temps d'apparition de la mort est nettement supérieur chez les malades que chez les témoins. De plus, les crises faites par les témoins sont beaucoup plus violentes, et lorsqu'elles ne se terminent pas par la mort, beaucoup plus longues que chez les malades.

Nous n'avons pas fait de tableau pour les animaux traités par le phénobarbital, car tous les animaux témoins et malades ont été protégés à 100 % par des doses de 20 et 30mg/Kg administrées 30 minutes avant injection de pentétrazol. Donc, le phénobarbital aux doses où nous l'avons utilisé, ne semble pas avoir d'action différente chez les témoins et chez les malades dans son rôle protecteur vis-à-vis de l'épilepsie expérimentale.

III - ELECTROCHOC

L'électrochoc est réalisé à l'aide d'électrodes imprégnées d'une solution conductrice de chlorure de sodium, appliquées sur le front de l'animal également imprégné. Les électrodes sont reliées à un autotransformateur et sont appliquées un quart de seconde à un voltage compris entre 50 et 70 volts, le temps de passage du courant étant réglé par un chronorupteur (QUEVAUVILLER et BAZIN (73)).

T A B L E A U XI

CRISE AU PENTETRAZOL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

N°s des expériences	Lots d'animaux	Nombre d'animaux	Poids moyen des animaux en grammes	% d'animaux morts	Temps d'apparition de la mort en minutes après l'injection	Test F
1re Expérience	Témoins	12	360	83 %	33 ± 12,31	8,36 $p < 0,01$ **
	Malades	12	321	83 %	54 ± 11,35	
2e Expérience	Témoins	10	318	80 %	46 ± 2,92	4,82 $p < 0,05$ *
	Malades	9	268	88 %	59 ± 12	
3e Expérience	Témoins	12	304	75 %	43 ± 8,13	0,54 N.S.
	Malades	12	229	60 %	49 ± 16,78	

La crise convulsive ainsi provoquée se déroule comme précédemment : phase tonique, phase clonique, phase de stupeur puis relâchement musculaire avec récupération.

Nous avons tout d'abord observé les crises convulsives chez les témoins et chez les malades à des voltages croissants. Dans ce cas, n'ayant pas le critère de la mort et les animaux réagissant avec une intensité différente, il est difficile de codifier les résultats pour pouvoir les comparer. Pour simplifier, nous avons groupé les animaux en trois catégories :

- réaction nulle ou simple choc dû au passage du courant,
- phase clonique seule,
- crise complète : phases clonique et tonique.

Les résultats sont consignés dans le Tableau XII. Ils nous montrent qu'il n'y a pas de différence significative et que les rats malades et témoins réagissent identiquement à l'électrochoc.

Nous avons observé ensuite l'action protectrice du phénobarbital vis-à-vis de l'électrochoc.

Nous avons opéré à 70 volts, voltage efficace à 100 % chez tous les animaux. Puis le phénobarbital est administré à la dose de 25 mg/Kg par voie intra-péritonéale, trente minutes après le premier choc. Le deuxième et le troisième chocs sont réalisés 30 et 90 minutes après injection du phénobarbital.

Les animaux font tous une crise tonique initialement. Après phénobarbital, ils font des crises cloniques très légères et de rares crises toniques (Tableau XIII). Les différences ne sont pas significatives.

T A B L E A U XII

ELECTROCHOC CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Voltage	Animaux	% d'animaux ayant réagi		
		Réaction nulle	Phase clonique	Phase tonique
50 Volts	20 témoins	30 %	15 %	55 %
	20 malades	30 %	10 %	60 %
60 Volts	13 témoins	7,6 %	7,6 %	84,8 %
	15 malades	6 %	6 %	88 %
70 Volts	20 témoins			100 %
	20 malades			100 %

T A B L E A U XIII

ELECTROCHOC A 70 VOLTS CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE AVANT ET APRES INJECTION DE 25 mg/Kg DE PHENOBARBITAL

	Lots de 10 animaux	% d'animaux ayant réagi		
		Réaction nulle	Phase clonique	Phase tonique
Avant Phénobarbital	Témoins			100 %
	Malades			100 %
30 minutes après Phénobarbital	Témoins	20 %	80 %	
	Malades	14 %	86 %	
60 minutes après Phénobarbital	Témoins	10 %	60 %	30 %
	Malades	10 %	80 %	10 %

IV - CONCLUSION

En résumé nous voyons que la DL 50 du sulfate de strychnine est inférieure chez les animaux arthritiques ; cette plus grande sensibilité n'est peut être due qu'au mauvais état général des animaux. Comme pour le mébubarbital, KATO et coll. (42) ont montré que le métabolisme de la strychnine est diminué chez le Rat soumis à un régime pauvre ou privé de protéines. La toxicité de la strychnine augmente donc sous régime non azoté. Nos rats arthritiques étant très dénutris, nous avons là une explication possible de la différence observée pour la DL 50.

Par contre le pentétrazol provoque le même pourcentage de morts chez les deux groupes d'animaux, mais les malades font des crises moins violentes et meurent moins rapidement que les témoins. Ils sembleraient donc moins sensibles au pentétrazol. L'électrochoc provoque le même pourcentage de crises chez les animaux et ceci à différents voltages.

Nous n'avons pas observé de différence dans le rôle protecteur du phénobarbital vis-à-vis de l'épilepsie expérimentale, alors que pour son action hypnotique, il se révélait beaucoup plus actif chez les animaux arthritiques.

C - ANALGESIQUES

Pour les analgésiques nous nous sommes heurtée à quelques problèmes. En effet, la plupart des méthodes classiques permettant d'étudier les analgésiques font appel à des animaux autres que le Rat ou bien à des rats dont les pattes ou la queue sont stimulées. Nos animaux arthritiques ayant ces organes atteints, nous ne pouvons faire appel à ces méthodes.

Nous avons donc essayé d'adapter certaines techniques au Rat pour étudier :

- un analgésique non narcotique, l'acide acétyl-salicylique
- un analgésique narcotique, le chlorhydrate de morphine.

I - ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE

Nous avons tout d'abord essayé une épreuve de torsion provoquée par injection intra-péritonéale d'une solution aqueuse d'acide acétique. La méthode décrite par KOSTER et coll. (44) utilise une solution à 0,6 % et plus tard WITKIN et coll. (97) utiliseront une solution à 3 %. Dans les deux cas, l'animal employé était la Souris. Nous avons essayé les deux méthodes chez le Rat, mais les résultats n'ont pas été satisfaisants.

Par contre l'épreuve de SIEGMUND (83) adaptée au Rat, a donné de bons résultats.

Tous les animaux malades et témoins reçoivent une dose unique de 2 ml d'une solution à 0,02% de phényl 2-benzoquinone 1-6 dans l'alcool à 5 %, en injection intra-péritonéale. Les animaux présentent des torsions de l'abdomen avec creusements des flancs. La cotation se fait par la méthode du tout

ou rien, en observant les animaux pendant 20 minutes, de 10 à 30 minutes après injection de phényl-benzoquinone.

Les lots traités par l'acide acétylsalicylique le sont de manière préventive, une heure avant injection de phénylquinone et à la dose de 360 mg/Kg par voie orale.

Nous avons effectué deux expériences groupées dans le Tableau XIV. Nous voyons que, avant traitement, les animaux réagissent à l'épreuve de torsion sensiblement de la même manière. Après traitement les malades semblent moins bien protégés par l'acide acétylsalicylique, mais le X^2_c n'est pas significatif.

II - CHLORHYDRATE DE MORPHINE

1) Epreuve de torsion

Nous avons utilisé dans un premier temps la même épreuve de torsion à la phényl-benzoquinone et étudié le rôle protecteur de la morphine. Les animaux traités reçoivent une dose de 3 mg/Kg en injection sous-cutanée, 30 minutes avant l'épreuve. Comme précédemment, nous voyons que malades et témoins réagissent identiquement à l'épreuve de torsion (avec cependant une sensibilité plus grande pour les malades (Tableau XV).

Mais après traitement par la morphine nous observons une nette protection chez les témoins alors que les malades ont réagi de manière intermédiaire. Ils n'ont pas fait de véritables torsions, mais ont creusé les flancs et tendu les pattes postérieures.

La cotation est très délicate et par conséquent la comparaison des résultats difficile. On peut seulement noter que, comme dans le cas de l'acide acétylsalicylique, les animaux arthritiques sont moins bien protégés par la morphine que les témoins.

T A B L E A U XIV

EPREUVE DE TORSION A LA PHENYLQUINONE AVANT ET APRES ACIDE ACETYLSALICYLIQUE (360 mg/Kg)

Animaux	Non traités		Traités	
	Témoins	Malades	Témoins	Malades
Nombre d'animaux	16	17	11	12
Poids en grammes	347	276	353	275
% d'animaux ayant réagi	81 %	88 %	36 %	67 %
			$X^2 = 1,07$	N.S.

T A B L E A U XV

EPREUVE DE TORSION A LA PHENYLQUINONE AVANT ET APRES CHLORHYDRATE DE MORPHINE (3 mg/Kg)

Animaux	Non traités		Traités	
	Témoins	Malades	Témoins	Malades
Nombre d'animaux	18	18	18	18
Poids en grammes	342	265	334	271
% d'animaux ayant réagi	83 %	94 %	5 %	Tous les animaux réagissent faiblement

2) Stimulation thermique

La méthode de d'Amour et Smith n'est pas applicable chez les rats arthritiques puisqu'ils ont la queue infiltrée de nodules. Nous avons donc utilisé la méthode proposée par ERCOLI et LEWIS (22), puis reprise par FOSTER et CARMAN (28) qui utilisent également une excitation thermique, mais sur la peau du dos épilée des rats.

Ne possédant pas le même appareillage que les auteurs nous avons employé :

- Pour la stimulation thermique : l'appareillage de d'Amour et Smith dirigé à l'horizontale (lampe de 8,6 volts),
- Pour maintenir l'animal : des grillages de même type que ceux utilisés pour les ulcères de contrainte, avec une ouverture laissant la partie du dos épilée libre. L'ensemble maintenu en position verticale par une pince et un support est disposé à distance adéquate de la lampe, après focalisation du rayon lumineux.

Les auteurs précisent que les rats de 300 à 500 g présentent une fluctuation irrégulière du seuil de la douleur, et qu'il est préférable d'utiliser des jeunes animaux de 100 à 200 g plus sensibles. Malheureusement tous nos animaux pèsent entre 250 et 450 g. Nous avons quand même fait quelques essais avant et après traitement par le chlorhydrate de morphine.

Les animaux sont épilés la veille de l'expérience. Deux mesures de base sont faites avant administration de morphine, et après, toutes les 30 minutes.

Avant traitement les malades réagissent entre 5 et 12 secondes et les témoins entre 5 et 15 secondes avec les moyennes de :

. 10,7 ± 0,48 pour les témoins et

. 6,8 ± 0,35 pour les malades.

Etant donné le grand nombre de mesures effectuées, le test F est significatif ($F = 39,1$ pour $p < 0,001$ $^{+++}$), mais de toute façon l'épreuve n'est pas satisfaisante. Il y a une grande dispersion des résultats et le même rat ne réagit pas de manière identique entre deux mesures (avec quand même une meilleure reproductibilité chez les malades).

Après traitement par 5 et 3 mg/Kg de chlorhydrate de morphine en injection sous-cutanée 30 minutes avant l'expérience, tous les animaux sont protégés au maximum, avec un temps de réaction supérieur à 15 secondes.

Nous ne pouvons guère tirer de conclusion de cette épreuve étant donné son manque de sensibilité dans le cas d'animaux pesant plus de 250 grammes. Nous pouvons seulement dire que les malades réagissent plus rapidement à la stimulation douloureuse.

III - CONCLUSION

Les conclusions que nous pouvons tirer de ce chapitre sont de type assez subjectif puisque les tests statistiques n'ont pas été significatifs ou n'ont pas pu être utilisés ou interprétés. Nous pouvons seulement dire que les animaux arthritiques semblent plus sensibles aux excitations nociceptives. Il est possible que leur seuil de douleur soit abaissé ; mais de toute façon il ne faut pas oublier que ces animaux sont très malades, qu'ils souffrent de manière permanente et que leur réaction plus rapide à la douleur peut être simplement conditionnée par la peur ou l'appréhension de la douleur. Il semble qu'ils soient également moins bien protégés par les analgésiques.

D - PSYCHODEPRESSEURS ET MEDICAMENTS ANTAGONISTES

Le choix d'une épreuve pour l'étude des tranquillisants a été difficile. En effet, la grande majorité des épreuves fait appel à la motilité, à l'activité ou à la curiosité des animaux. Nos rats arthritiques étant impotents, il nous a fallu faire appel à d'autres méthodes. La recherche de l'activité catatonigène des neuroleptiques chez le Rat, et l'antagonisme avec les excitants du système nerveux central, se sont révélés des méthodes très pratiques dans notre cas.

Nous avons étudié l'activité de deux neuroleptiques : le Halopéridol et la Chlorpromazine, puis l'action anticataleptique d'un excitant du système nerveux central : la Dexamphétamine et d'un antidépresseur : l'Imipramine. D'autre part, nous avons observé l'hypothermie provoquée chez les animaux par administration de chlorpromazine.

I - METHODE D'ETUDE

Nous utilisons la méthode de BOISSIER et SIMON (3) qui met en évidence la catatonie chez le Rat après action des neuroleptiques. En réalité il s'agit d'une catalepsie caractérisée par une absence d'initiative spontanée avec obéissance aux impulsions extérieures (dans le cas de la catatonie, l'animal oppose une résistance aux impulsions extérieures ; la catalepsie serait plutôt une attitude précatatonique).

L'épreuve consiste à croiser les pattes antérieures et postérieures homolatérales des rats, attitude qu'il est bien entendu impossible de faire prendre à un animal non traité, même arthritique au dernier degré.

L'animal est donc considéré cataleptique lorsqu'il garde la position donnée, quelle qu'en soit la durée.

Lors des mêmes expériences, nous avons également observé une autre attitude catatonique des animaux : lorsque l'on aplatit l'animal contre la table il reste étalé de tout son long, les pattes écartées, comme une descente de lit, et ne cherche pas à se redresser sur ses pattes.

Chaque expérience a donc été cotée selon les deux critères du croisement des pattes homolatérales et de l'aplatissement. Nous avons utilisé des lots de 10 animaux, soumis à l'épreuve toutes les 30 minutes pendant 7 heures après administration du produit.

Nous avons étudié l'action cataleptique :

- du halopéridol aux doses de 0,3 et 0,5 mg/Kg
- de la chlorpromazine aux doses de 15 et 30 mg/Kg.

L'action antagoniste est étudiée en administrant de manière préventive :

- du tartrate de dexamphétamine à la dose de 10 mg/Kg,
- de l'imipramine à la dose de 50 mg/Kg

injectés par voie intra-péritonéale en même temps que 30 mg/Kg de chlorpromazine.

Les résultats sont consignés dans les Tableaux XVI et XVII et les courbes n°s 2 à 8.

T A B L E A U XVI

EPREUVE DU CROISEMENT DES PATTES HOMOLATERALES

ACTION CATALEPTIQUE ET ANTICATALEPTIQUE DE QUELQUES MEDICAMENTS CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Produits	Lots d'animaux	Pourcentages d'animaux cataleptiques aux temps suivants													
		0h 30	1h	1h 30	2h	2h 30	3h	3h 30	4h	4h 40	5h	5h 30	6h	6h 30	7 h
Halopéridol 0,3 mg/Kg	Témoins	0	10	10	10	20	30	50	70	70	60	30	10	0	0
	Malades	0	0	0	0	0	10	20	40	40	50	40	0	0	0
Halopéridol 0,5 mg/Kg	Témoins	0	20	20	40	50	60	60	60	60	70	70	60	40	20
	Malades	0	20	20	40	50	50	60	70	70	80	80	70	50	20
Chlorpromazine 15 mg/Kg	Témoins	10	20	40	40	20	10	10	0	0	0	0	0	0	0
	Malades	0	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	0	0	28	71	71	71	71	85	42	14	0	0	0	0
	Malades	0	0	0	14	14	14	14	0	0	0	0	0	0	0
Dexamphétamine 10 mg/Kg + Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	0	0	0	0	14	14	14	14	0	0	0	0	0	0
	Malades	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Imipramine 50 mg/Kg + Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Malades	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

T A B L E A U XVII

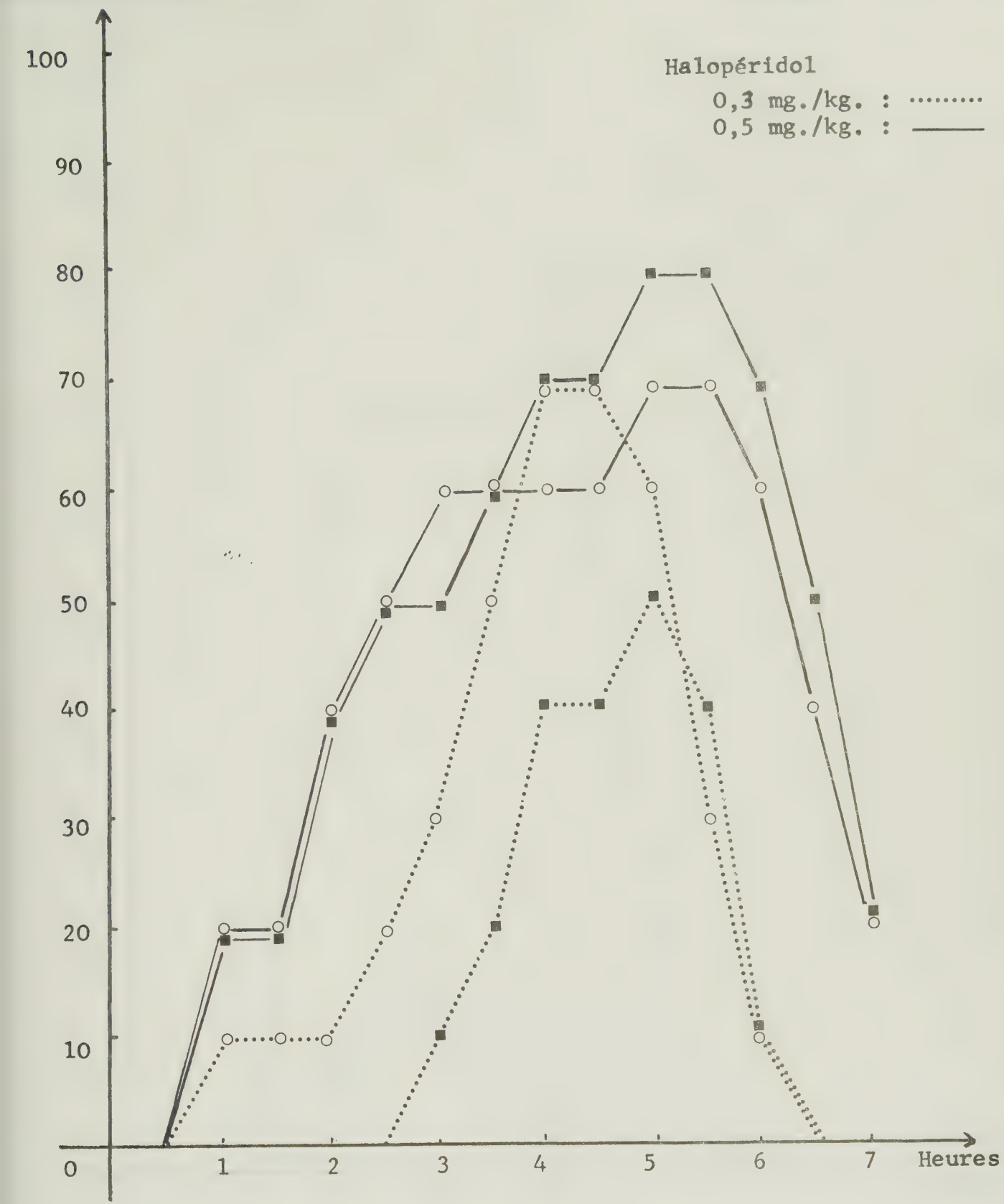
EPREUVE D ' APLATISSEMENT

ACTION CATALEPTIQUE ET ANTICATALEPTIQUE DE QUELQUES MEDICAMENTS CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Produits	Lots d'animaux	Pourcentages d'animaux cataleptiques aux temps suivants													
		0h 30	1h	1h 30	2h	2h 30	3h	3h 30	4h	4h 30	5h	5h 30	6h	6h 30	7 h
Halopéridol 0,5 mg/Kg	Témoins	0	20	30	40	40	60	60	60	60	70	70	60	40	20
	Malades	0	20	30	40	40	50	60	70	70	80	80	70	50	30
Chlorpromazine 15 mg/Kg	Témoins	50	70	80	80	80	80	90	90	90	80	80	70	50	40
	Malades	50	50	70	70	70	70	70	60	30	30	30	30	20	20
Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	42	71	85	85	85	85	85	85	85	71	42	42	14	14
	Malades	0	42	85	85	85	71	57	57	42	28	28	14	14	14
Dexamphétamine 10 mg/Kg + Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	0	14	71	85	85	85	85	85	57	57	42	14	0	0
	Malades	0	14	28	28	71	57	42	28	14	14	0	0	0	0
Imipramine 50 mg/Kg + Chlorpromazine 30 mg/Kg	Témoins	0	42	85	85	85	85	85	85	71	42	42	14	0	0
	Malades	0	33	33	33	50	83	83	66	50	33	33	16	16	0

d'animaux
ataleptiques.

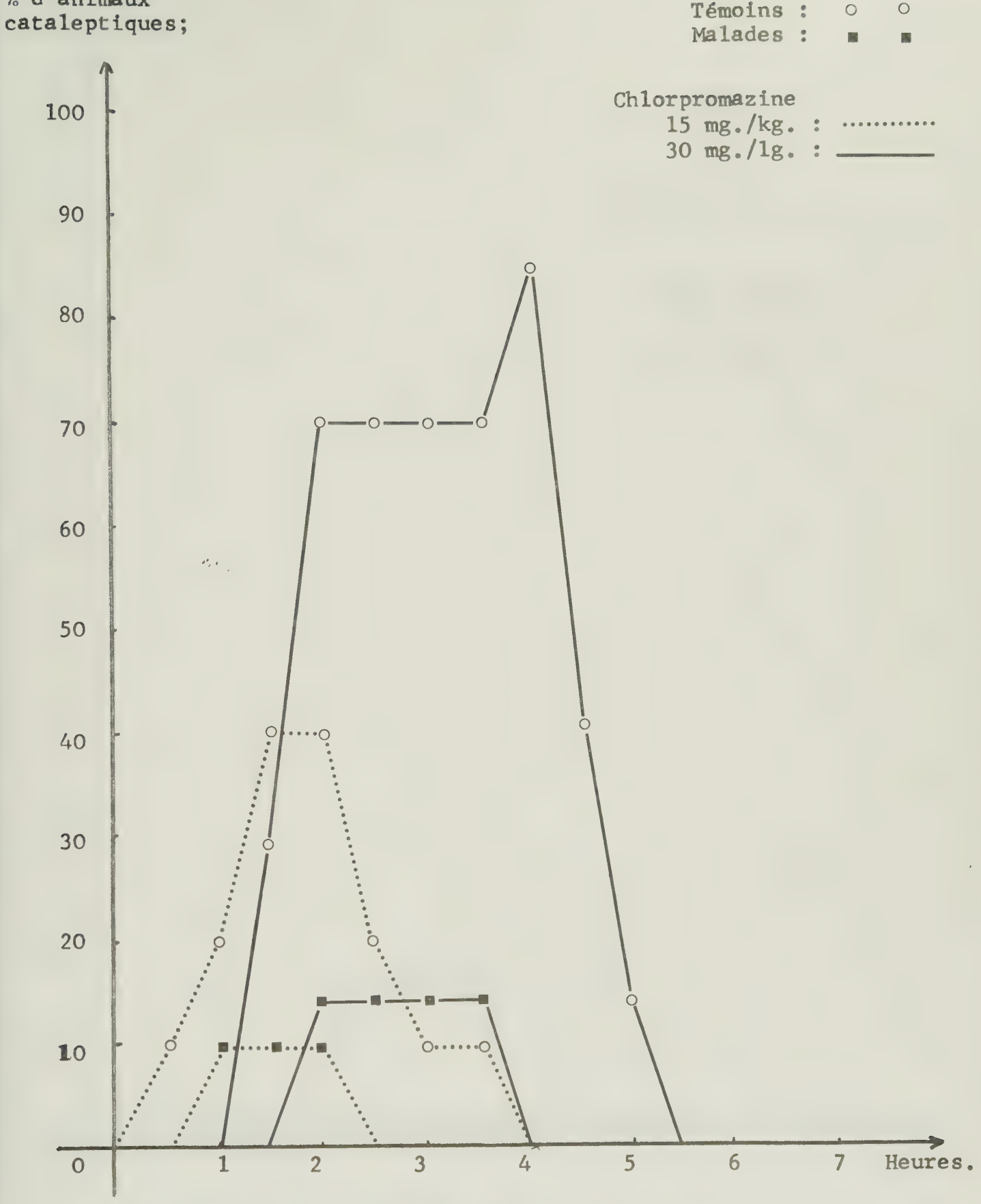
Témoins : ○ ○
Malades : ■ ■



Courbe n° 2 : Epreuve du croisement des pattes homolatérales

ACTION CATALEPTIQUE DU HALOPERIDOL

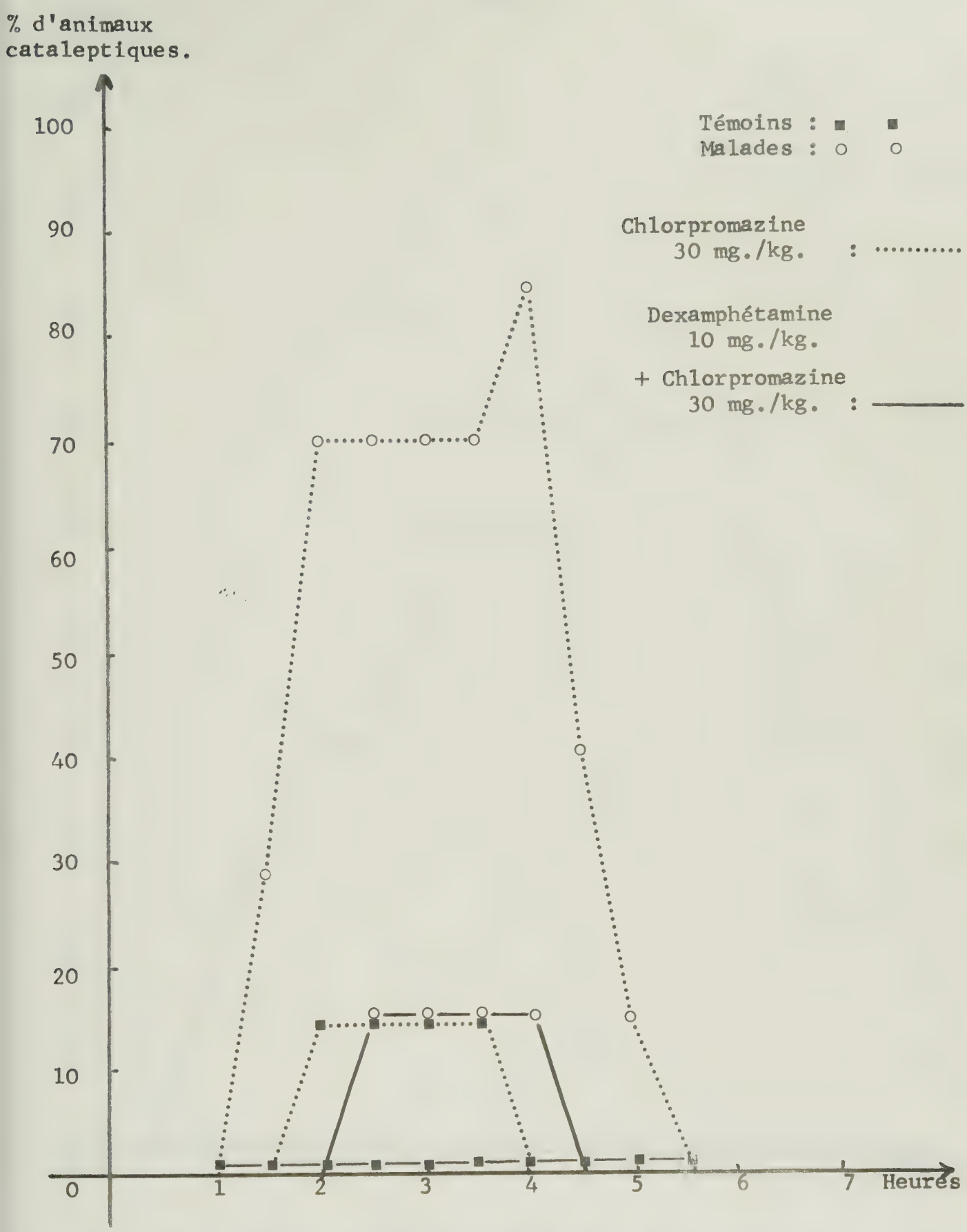
CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.



Courbe n°3 : Epreuve du croisement des pattes homolatérales.

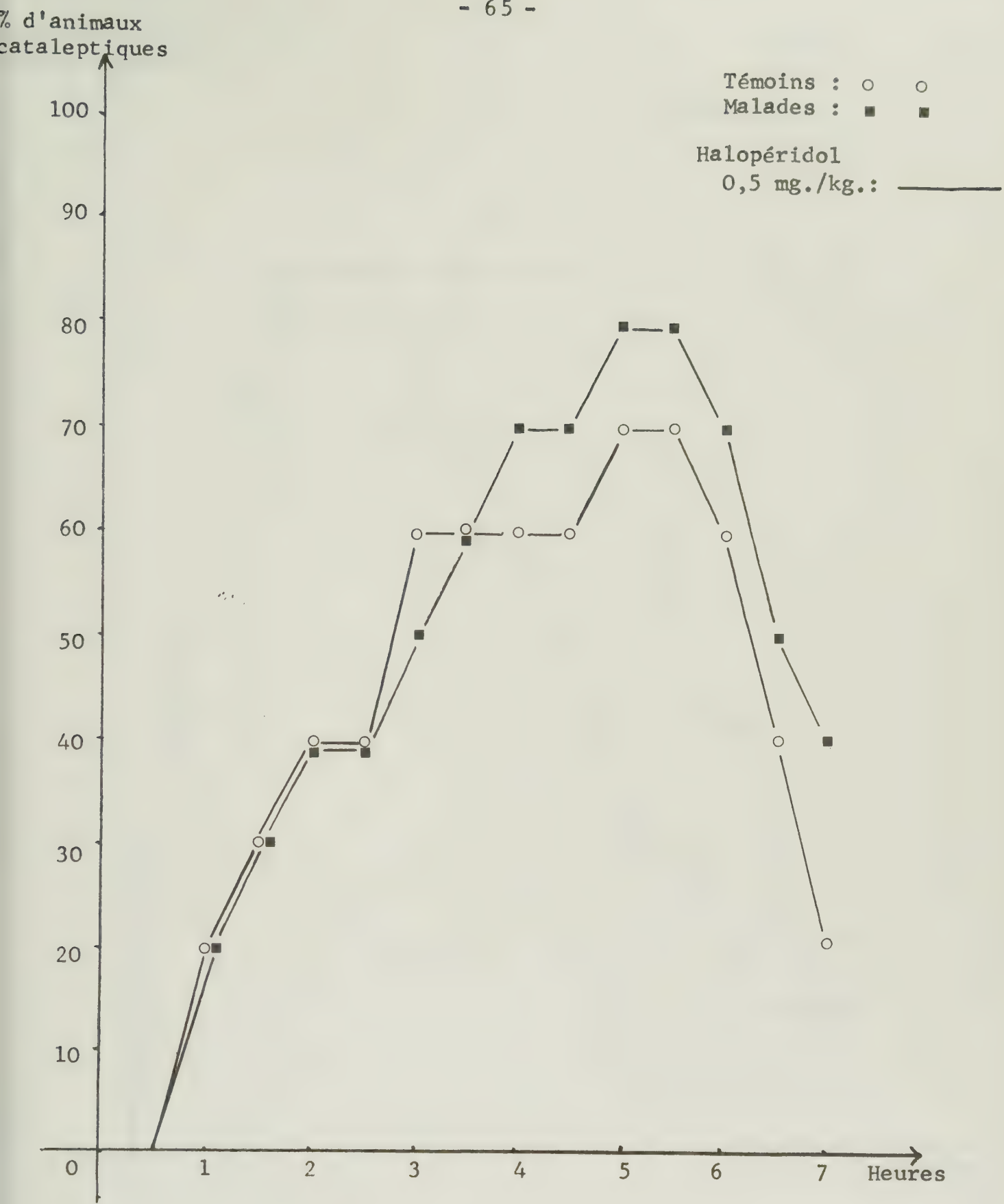
ACTION CATALEPTIQUE DE LA CHLORPROMAZINE

CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.



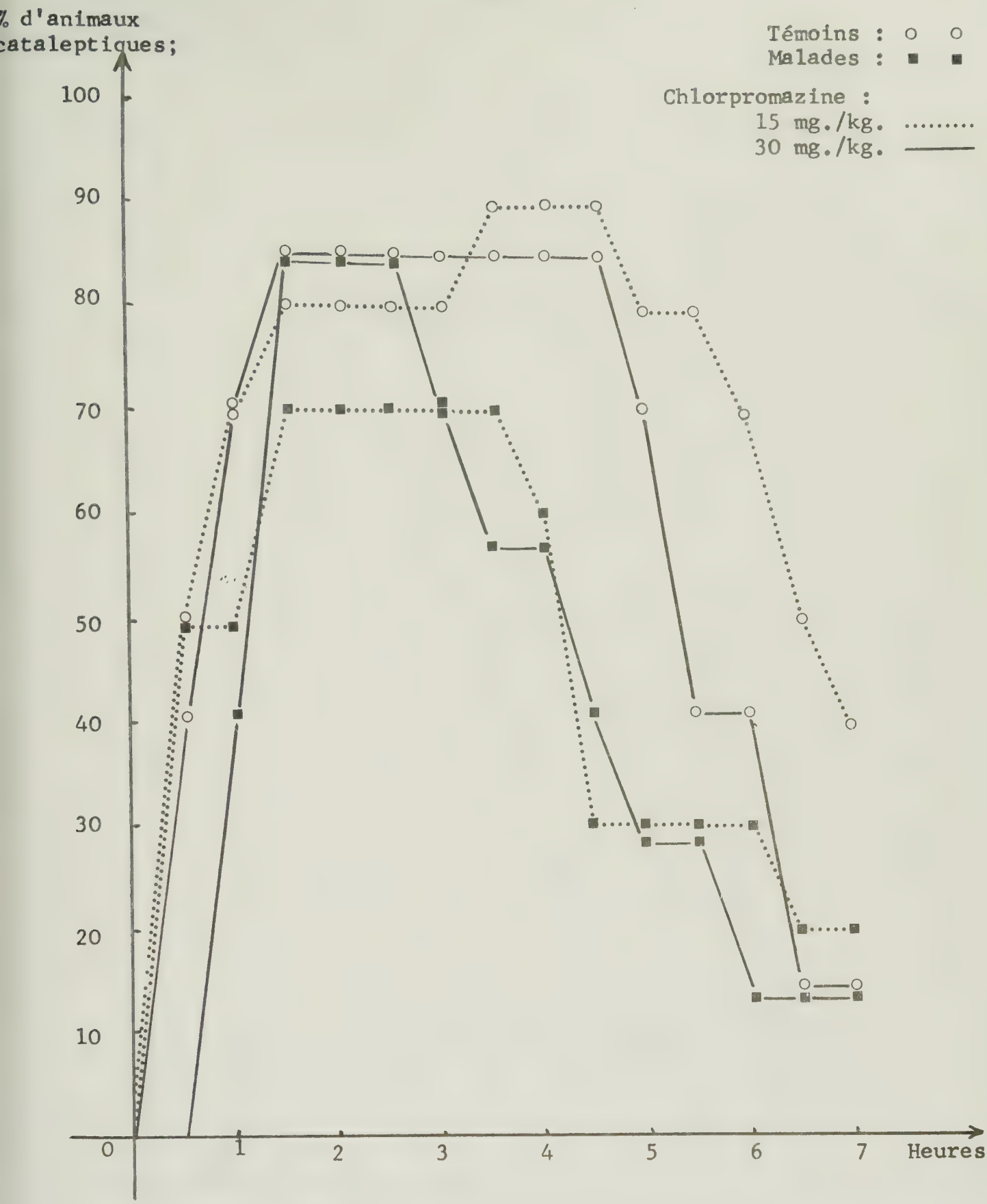
Courbe n° 4 : Epreuve de croisement des pattes homolatérale

ACTIVITE ANTAGONISTE DE LA DEXAMPHETAMINE VIS-A-VIS DE LA CATALEPSIE INDUITE PAR LA CHORPROMAZINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.



Courbe n° 5 : Epreuve d'aplatissement .

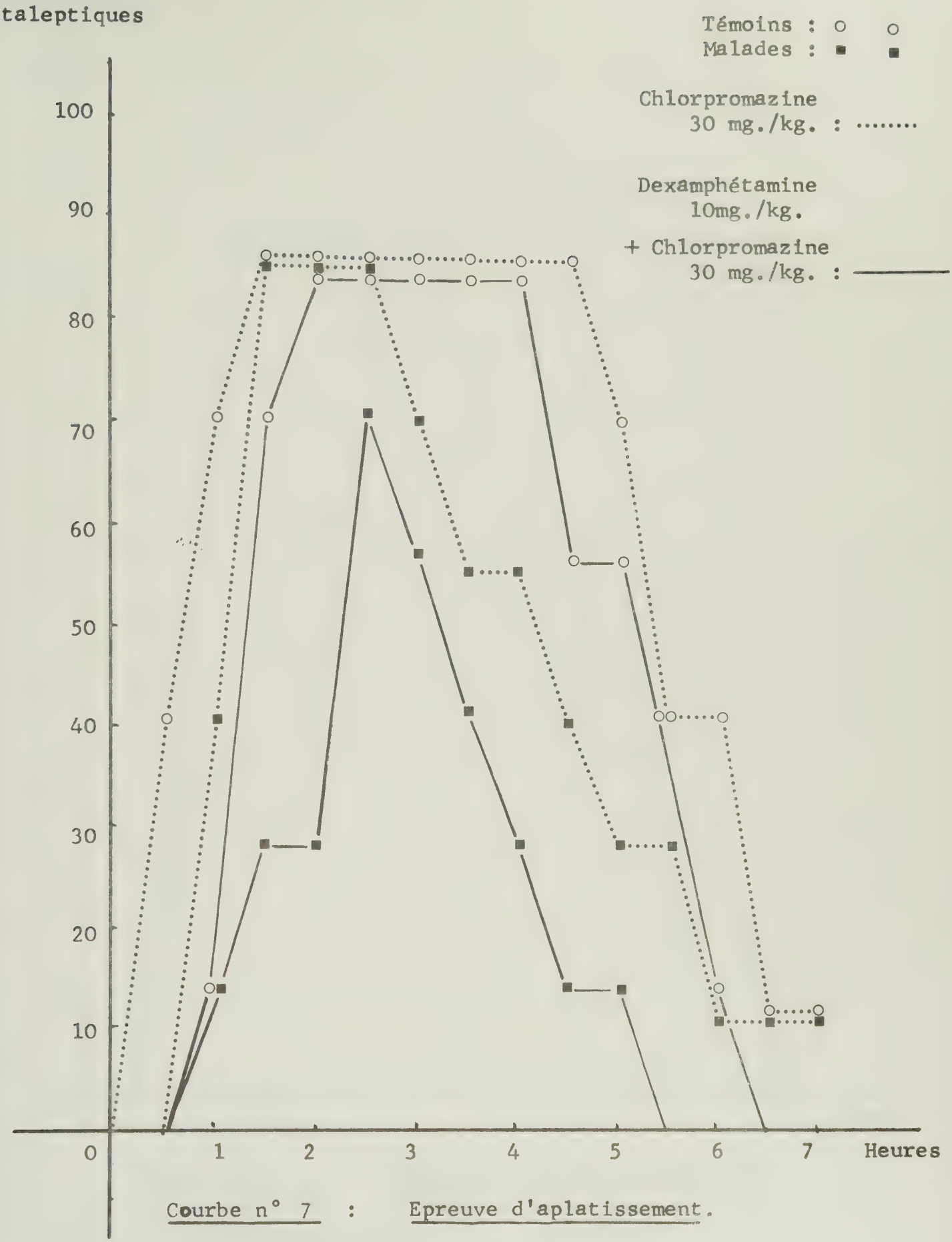
ACTION CATALEPTIQUE DU HALOPERIDOL CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE .



Courbe n° 6 : Epreuve d'aplatissement :

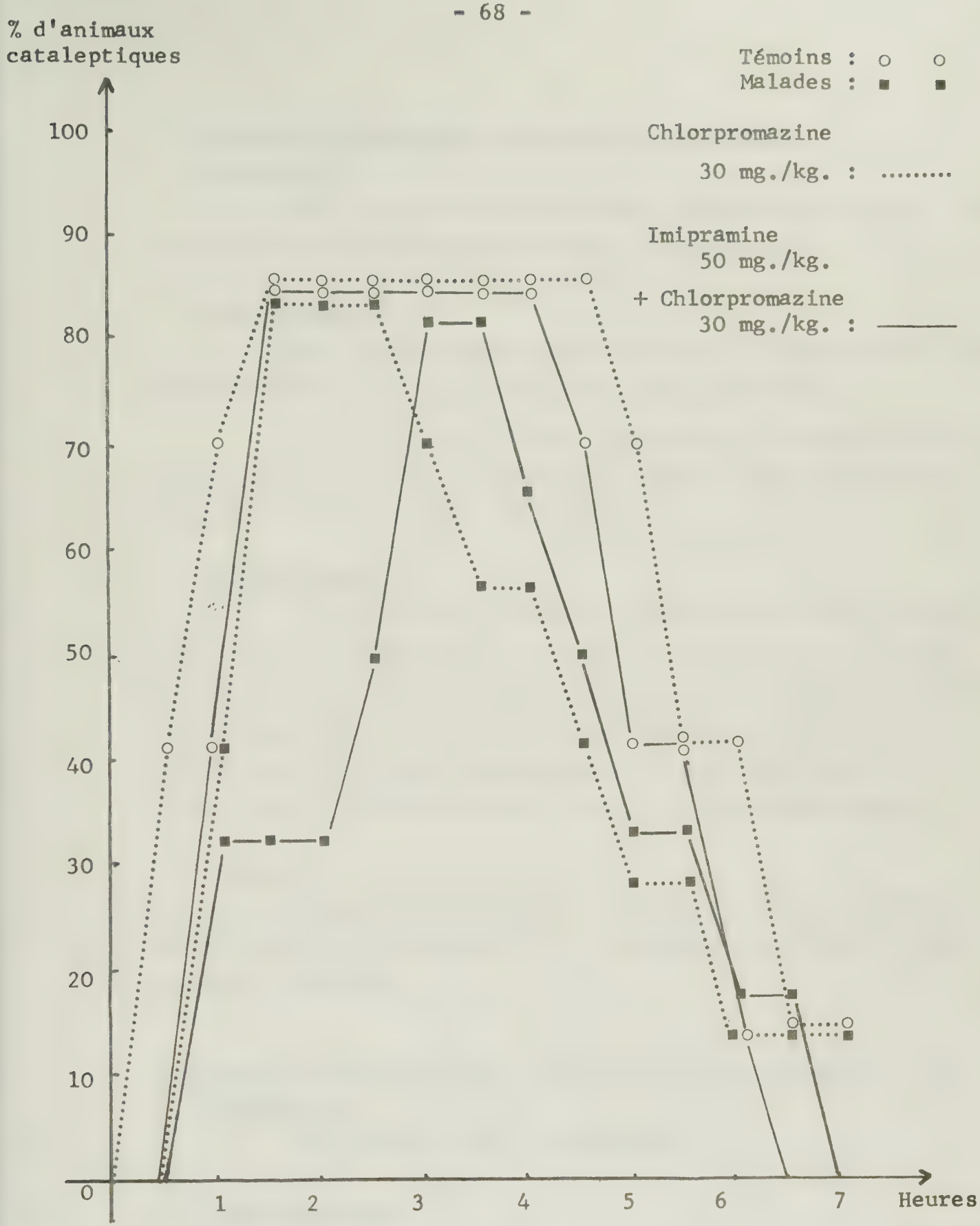
ACTION CATALEPTIQUE DE LA CHLORPROMAZINE

CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.



Courbe n° 7 : Epreuve d'aplatissement.

ACTIVITE ANTAGONISTE DE LA DEXAMPHETAMINE VIS-A-VIS DE LA CATALEPSIE INDUITE PAR LA CHLORPROMAZINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.



Courbe n° 8 : Epreuve d'aplatissement.

ACTIVITE ANTAGONISTE DE L'IMIPRAMINE VIS A VIS DE LA CATALEPSIE INDUITE PAR LA CHLORPROMAZINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.

1) Epreuve du croisement des pattes homolatérales

Halopéridol

Il n'y a pas de différences significatives entre les résultats trouvés chez les malades et les témoins.

Chlorpromazine

Elle semble avoir une action moins forte sur les animaux arthritiques et ceci aux deux doses utilisées.

Le X^2 corrigé n'est significatif que pour la dose de 30 mg/Kg et pour les résultats trouvés 4 heures après injection : $X^2_c = 7,71$ pour $p < 0,01$.

Dexamphétamine

Administrée de manière préventive à la dose utilisée, elle retarde l'apparition et diminue l'intensité de la catalepsie induite par la chlorpromazine chez les témoins et l'annule complètement chez les malades. Ceux ci réagissent déjà moins avant traitement antagoniste, on peut donc dire qu'il n'y a pas de différence pour l'action de la dexamphétamine.

Imipramine

Administrée de manière préventive, annule complètement l'action cataleptique de la chlorpromazine dans les deux groupes d'animaux.

2) Epreuve d'aplatissement (ou épreuve de la descente de lit)

Halopéridol

On n'observe pas de différence.

Chlorpromazine

Il y a une action légèrement plus forte chez les témoins, mais pas d'augmentation d'activité cataleptique entre les deux doses.

Dexamphétamine et Imipramine

Administrées préventivement, elles provoquent une diminution de la durée de catalepsie maximale induite par la chlorpromazine, mais n'en diminuent pas l'intensité. L'action est la même chez les animaux malades et témoins.

3) Conclusion

A la lumière des résultats nous voyons que, bien que les deux attitudes catatoniques aient été observées lors des mêmes expériences, les résultats sont légèrement différents. En effet, la "descente de lit" est une attitude plus naturelle que l'animal accepte de garder plus facilement que celle du croisement des pattes homolatérales. Cette dernière position traduit une catalepsie assez profonde, alors que la méthode de l'aplatissement est beaucoup moins sensible et spécifique et reflète également un relâchement musculaire. Il faut donc attacher plus d'importance aux résultats trouvés pour le croisement des pattes homolatérales.

II - HYPOTHERMIE A LA CHLORPROMAZINE

Il s'agit là d'une action secondaire des neuroleptiques que nous avons étudiée de la façon suivante :

Les animaux sont groupés en témoins et malades, traités et non traités. Les groupes traités reçoivent 20 mg/Kg de chlorpromazine en injection sous-cutanée ; la température basale est prise deux fois à 30 minutes d'intervalle avant l'administration du produit, puis toutes les 30 minutes pendant 4 heures. La température des groupes non traités est également prise toutes les 30 minutes.

Nous avons fait deux expériences dont les résultats sont consignés dans les Tableaux XVIII et XIX et les courbes n°s 9 et 10.

Nous voyons que les témoins et les malades réagissent de la même manière et que les courbes sont relativement parallèles.

Les baisses de température lors des deux expériences sont de 1°C,9 et 1°C,3 chez les témoins et 1°C,5 et 1°C,6 chez les malades.

Un fait intéressant est à signaler, surtout très frappant dans la deuxième expérience:

La température basale chez le Rat est généralement assez stable sur une période de 4 heures. Or, chez les animaux arthritiques, on observe une nette élévation de température dans le lot non traité, et dans le lot traité, un fléchissement de la courbe d'hypothermie au même moment. Dans la première expérience ce phénomène a lieu au temps 150 minutes et est peu marqué ; dans la seconde expérience il est beaucoup plus important et a lieu au temps 120 minutes. Les deux expériences n'ayant pas été effectuées à la même heure, il se trouve que dans les deux cas, le phénomène se produit à 18 heures. Il est donc probable que les rats arthritiques font à cette heure là une poussée fébrile, que l'on note très bien chez les animaux non traités et qui provoque un fléchissement de la courbe d'hypothermie chez les animaux ayant reçu de la chlorpromazine. Le fait d'une poussée fébrile lors d'un processus inflammatoire intense n'est pas pour étonner.

T A B L E A U XVIII

HYPOTHERMIE A LA CHLORPROMAZINE (20 mg/Kg) CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Groupes	Poids des animaux en grammes	Mesure préli-minaire	Temps après administration						
			30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes	150 minutes	180 minutes	240 minutes
Témoins non traités	394	37°5 ± 0,5	37°4 ± 0,3	37°3 ± 0,3	37°2 ± 0,2	37°2 ± 0,2	37°2 ± 0,2	37°2 ± 0,2	37°2 ± 0,2
Témoins traités	394	37°7 ± 0,6	37°5 ± 0,4	36°9 ± 0,2	36°7 ± 0,3	36°2 ± 0,4	36° ± 0,6	35°9 ± 0,6	35°8 ± 0,5
Malades non traités	300	37°7 ± 0,4	37°6 ± 0,3	37°5 ± 0,3	37°3 ± 0,2	37°2 ± 0,3	37°3 ± 0,2	37°3 ± 0,1	37°2 ± 0,2
Malades traités	292	37°3 ± 0,1	37° ± 0,3	36°5 ± 0,2	36°4 ± 0,1	36°1 ± 0,4	36° ± 0,5	35°9 ± 0,5	35°8 ± 0,6

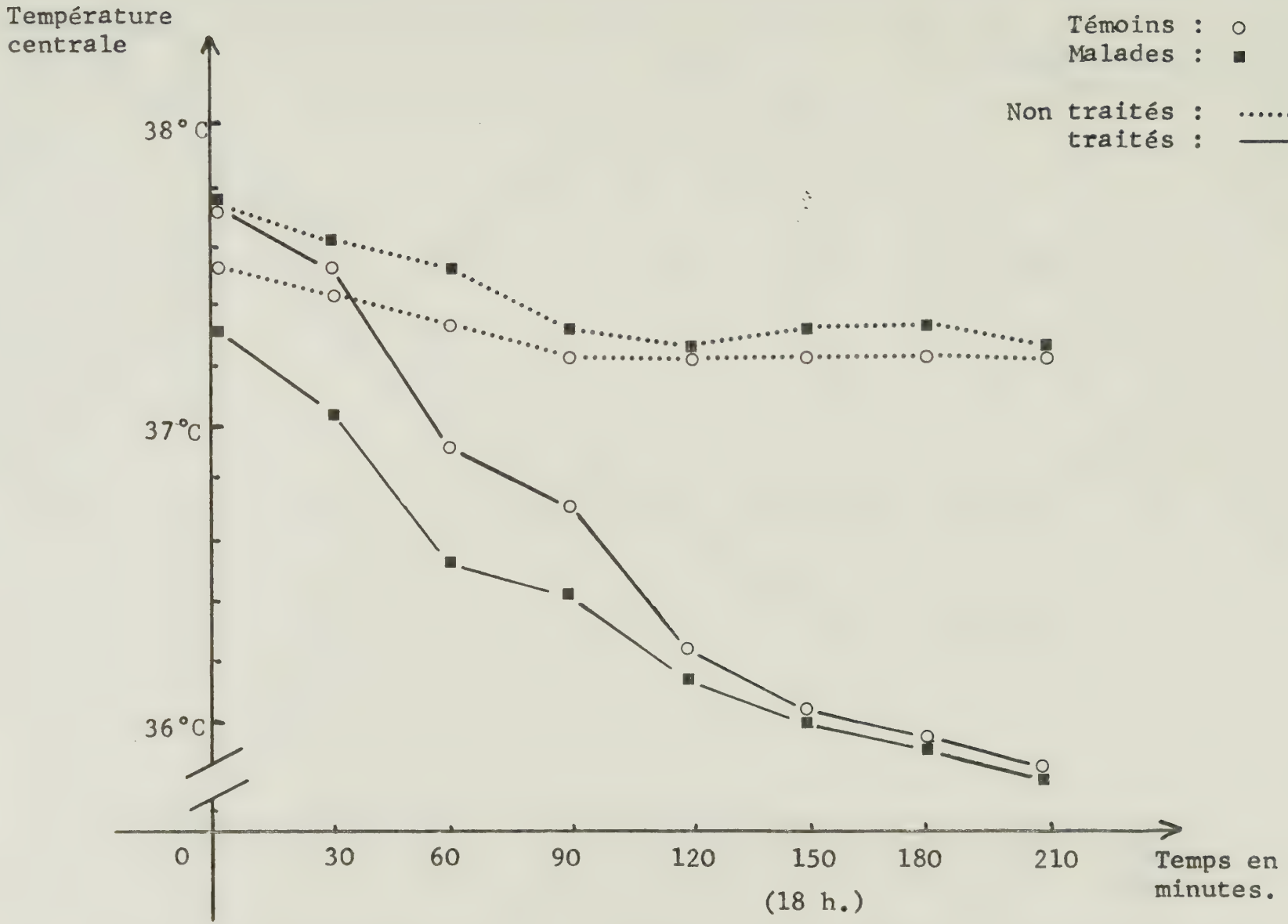
1re Expérience

T A B L E A U XIX

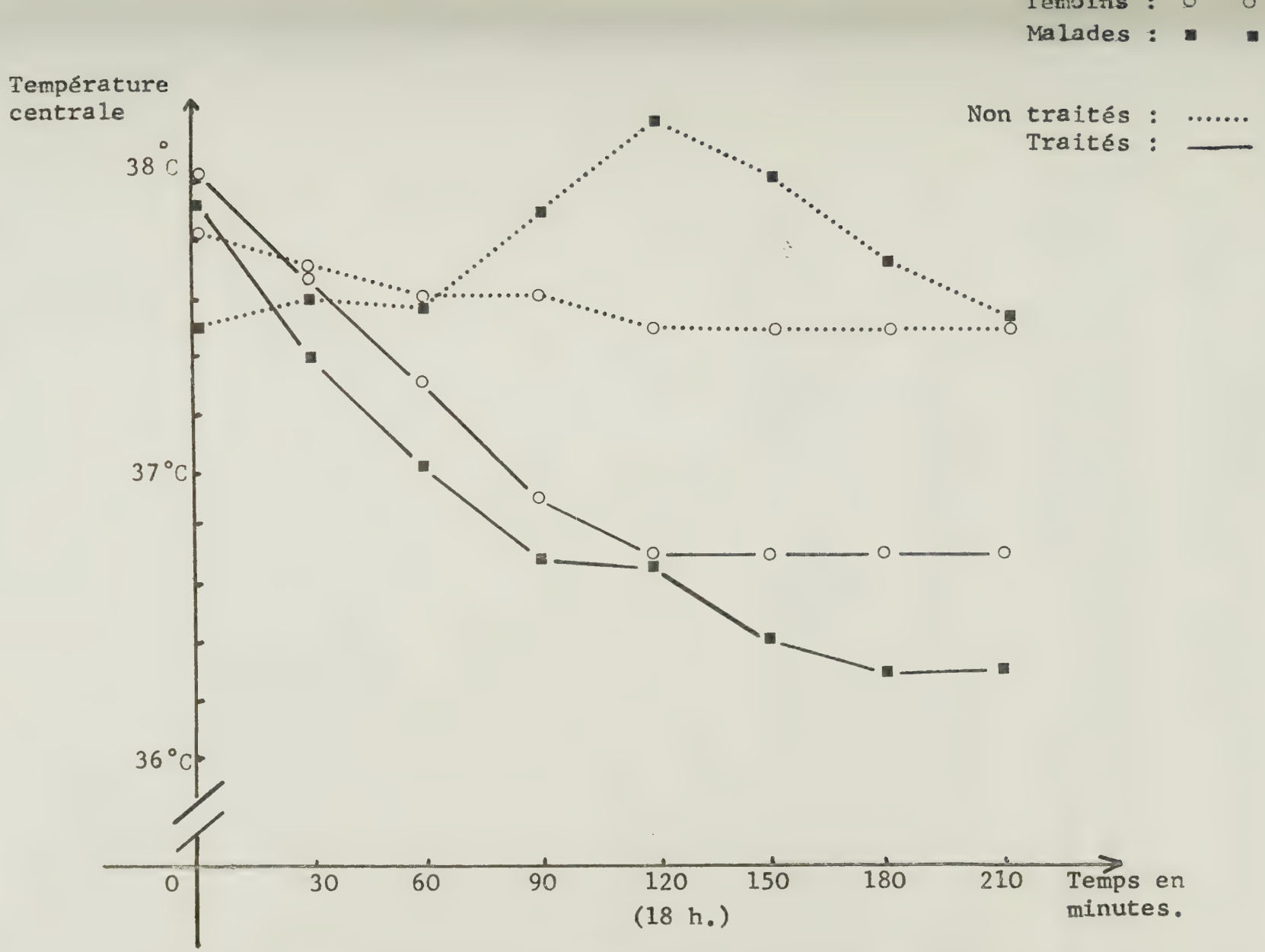
HYPOTHERMIE A LA CHLORPROMAZINE (20 mg/Kg) CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Groupes	Poids des animaux en grammes	Mesure préli-minaire	Temps après administration						
			30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes	150 minutes	180 minutes	240 minutes
Témoins non traités	363	37°8 ± 0,3	37°7 ± 0,2	37°6 ± 0,2	37°6 ± 0,2	37°5 ± 0,2	37°5 ± 0,2	37°5 ± 0,2	37°5 ± 0,2
Témoins traités	365	38° ± 0,2	37°7 ± 0,3	37°3 ± 0,4	36°9 ± 0,3	36°7 ± 0,4	36°7 ± 0,6	36°7 ± 0,7	36°7 ± 0,7
Malades non traités	259	37°5 ± 0,5	37°6 ± 0,4	37°6 ± 0,3	37°9 ± 0,4	38°2 ± 0,6	38° ± 0,6	37°7 ± 0,3	37°5 ± 0,2
Malades traités	255	37°9 ± 0,2	37°4 ± 0,2	37° ± 0,4	36°7 ± 0,5	36°7 ± 0,3	36°4 ± 0,6	36°3 ± 0,7	36°3 ± 0,4

2e Expérience



COURBE N° 9 : HYPOTHERMIE A LA CHLORPROMAZINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE. (1ère expérience.)



COURBE N° 10 : HYPOTHERMIE A LA CHLORPROMAZINE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.

(2ème expérience.)

III - CONCLUSION GENERALE

Le halopéridol, aux doses étudiées, a la même action chez les animaux témoins et malades.

La chlorpromazine paraît moins active chez les animaux arthritiques quant à son action catatonigène, mais a le même effet hypothermisant.

On n'observe pas de différence pour la dexamphétamine et l'imipramine aux doses étudiées.

Ces résultats négatifs ou contradictoires ne permettent pas de formuler une hypothèse sur le mécanisme des différences observées.

C H A P I T R E III

ACTION DES MEDIATEURS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE

Depuis longtemps on sait qu'il existe un déséquilibre vagosympathique dans de nombreuses maladies, soit dans le domaine adrénergique, soit dans le domaine cholinergique.

Nous avons donc recherché d'éventuelles modifications de la réactivité du système nerveux autonome lors de l'arthrite expérimentale. Nos moyens étant limités, nous avons essayé d'étudier comparativement la pression artérielle du Rat normal et du Rat arthritique, à l'état normal et après action de divers réactifs pharmacologiques.

I - TECHNIQUE EXPERIMENTALE

Les animaux sont anesthésiés par l'hydrate de chloral, injecté par voie intra-péritonéale à la dose de 300 mg/Kg (nous avons préféré le chloral à l'uréthanne, le premier modifiant moins la réactivité du système nerveux autonome que le second).

La pression est mesurée par méthode sanglante, après introduction d'une canule dans la carotide, reliée à un manomètre à mercure sensible muni d'un style inscripteur en contact avec un cylindre enregistreur. Les réactifs sont injectés dans la veine du pénis.

Pour tous les animaux, nous avons suivi le protocole suivant :

- Mesure de la pression artérielle de base.

- Stimulation électrique du nerf pneumogastrique (20 volts, fréquence 50/secondes-3ms, durée 3 secondes).

- Action de deux sympathomimétiques :
  . Adrénaline à la dose de 5 γ/Kg en solution à 10^{-5}
  . Nor-Adrénaline " " " 5 γ/Kg " " à 10^{-5}

- Action d'un sympatholytique périphérique :
  . Yohimbine à la dose de 1 mg/Kg en solution à 10^{-3}

- Action des cholinergiques :

  Cholinomimétiques :

  . Acétylcholine à la dose de 10 γ/Kg en solution à 10^{-5} avant et après action de l'atropine

  . Pilocarpine à la dose de 0,1 mg/Kg en solution à 10^{-4}

  Cholinolytique :

  . Sulfate d'atropine à la dose de 1 mg/Kg en solution à 10^{-3}

- Action d'un excito ganglionnaire :
  . Nicotine aux doses de 25 et 50 γ/Kg en solution à 5.10^{-5}

- Action de l'histamine à la dose de 10 γ/Kg en solution à 10^{-5}.

A partir des tracés tensionnels obtenus, nous avons exprimé les résultats suivants :

- hauteurs en centimètres de mercure des hypertensions ou hypotensions, mesurées par comparaison avec la pression artérielle de base,

- surfaces en cm2 des hypertensions ou des hypotensions, mesurées par gravimétrie de calques de densité constante.

II - RESULTATS

(Voir Tableau XX et figures n°s 11 et 12).

Pression de base

Elle est sensiblement la même chez les témoins (8,7 cm de Hg) que chez les malades (8 cm de Hg).

Stimulation du pneumogastrique

Chez tous les animaux la stimulation provoque une hypotension plus ou moins importante, et est sans action après atropine.

Action hypertensive de l'adrénaline

La hauteur des pics d'hypertension ne diffère pas chez les animaux témoins et arthritiques. Par contre, l'aire moyenne d'hypertension est plus petite chez les animaux malades ; la tension revient plus rapidement à son niveau de base. Mais la grande dispersion des résultats, surtout chez les malades, fait que la différence n'est pas significative.

Action hypertensive de la nor-adrénaline

Comme pour l'adrénaline nous observons une même hauteur des pics d'hypertension. Mais ici, à l'inverse du cas précédent, l'action de la nor-adrénaline est beaucoup plus prolongée chez l'animal malade : la différence entre les surfaces moyennes d'hypertension est importante, mais là aussi, la dispersion des résultats fait que les tests statistiques ne sont pas significatifs.

Action hypotensive de l'acétylcholine

L'intensité des hypotensions est la même, mais le retour à la pression de base se fait beaucoup plus rapidement chez les animaux malades. Là aussi le test F n'est pas significatif.

Après action de l'atropine, l'hypotension provoquée

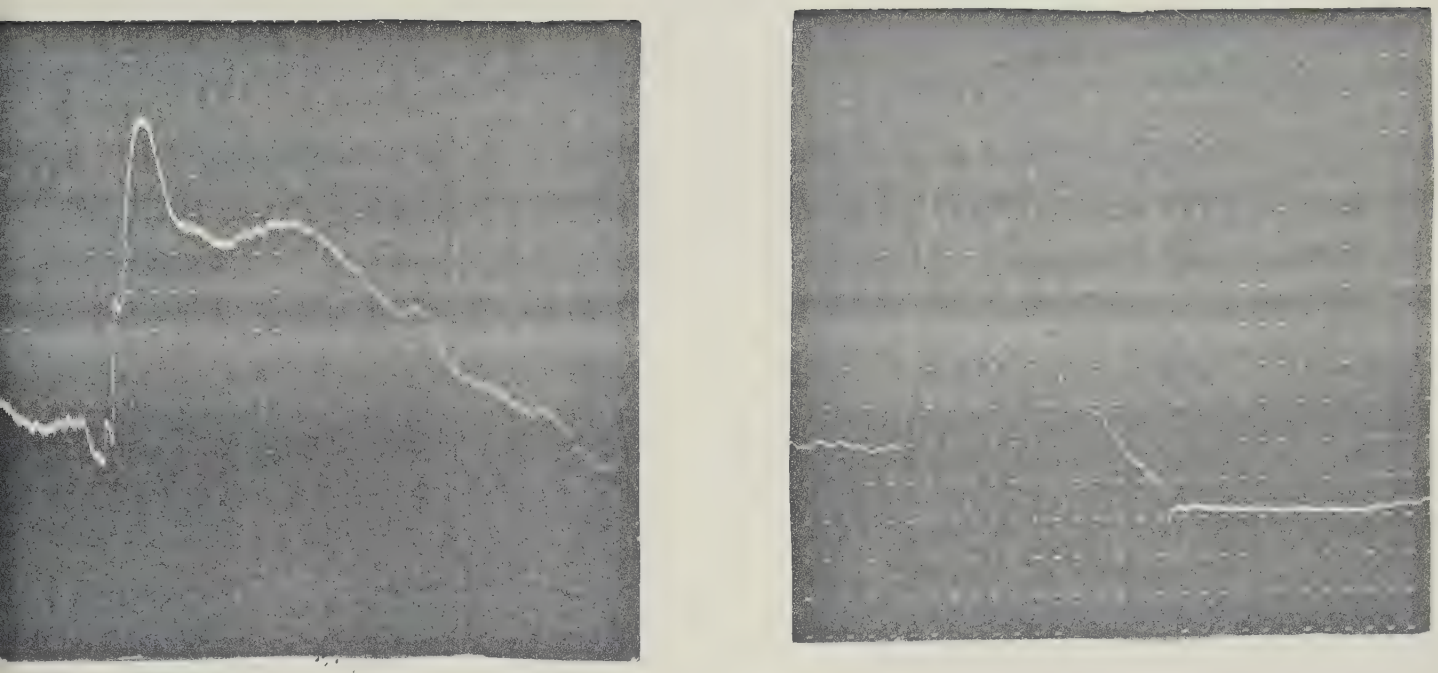
T A B L E A U XX

ACTION DES MEDIATEURS DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME
CHEZ LES RATS TEMOINS OU ARTHRITIQUES
SUR LA TENSION ARTERIELLE

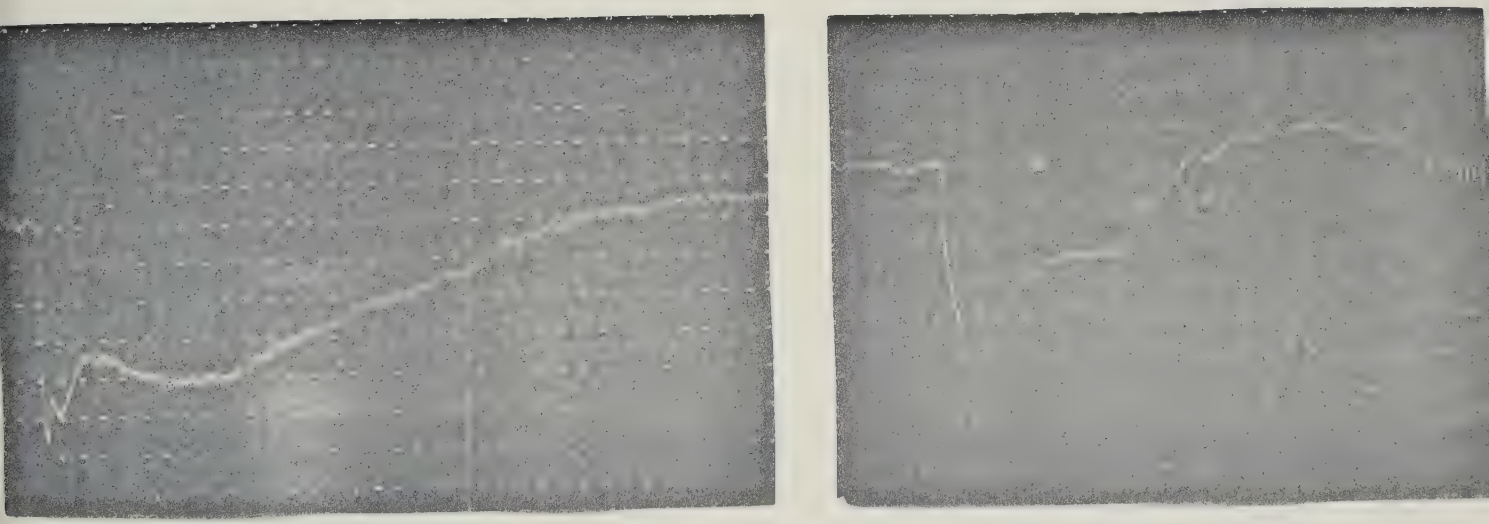
		Témoins	Malades	Test F
Nombre de mesures		10	10	
Poids moyen des animaux en grammes		371	270	
Tension de base en cm de Hg		8,7 ± 0,95	8 ± 0,83	N.S.
ADRENALINE 5 γ/Kg	Hauteur du pic en cm	4,87 ± 0,63	4,4 ± 0,90	N.S.
	Surface du pic en cm2	11,6 ± 4,54	8,5 ± 5,17	F = 1,06 N.S.
NOR-ADRENALINE 5 γ/Kg	Hauteur du pic en cm	2,9 ± 0,62	2,8 ± 0,63	N.S.
	Surface du pic en cm2	13,4 ± 6,83	26 ± 20,79	F = 1,75 N.S.
ACETYLCHOLINE 10 γ/Kg	Hauteur du pic en cm	4 ± 0,85	4,1 ± 0,90	N.S.
	Surface du pic en cm2	11,6 ± 2,72	6,8 ± 3,26	F = 1,82 N.S.
ATROPINE 1 mg/Kg	Hauteur du pic en cm	3,3 ± 0,83	3 ± 0,91	N.S.
PILOCARPINE 0,1 mg/Kg	Hauteur du pic en cm	1,9 ± 0,65	2 ± 0,72	N.S.
HISTAMINE 10 γ/Kg	Hauteur du pic en cm	2,7 ± 0,57	1,5 ± 0,52	N.S.

-TEMOINS

MALADES



ACTION DE L'ADRENALINE (5 γ/Kg) SUR LA PRESSION ARTERIELLE
DU RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE



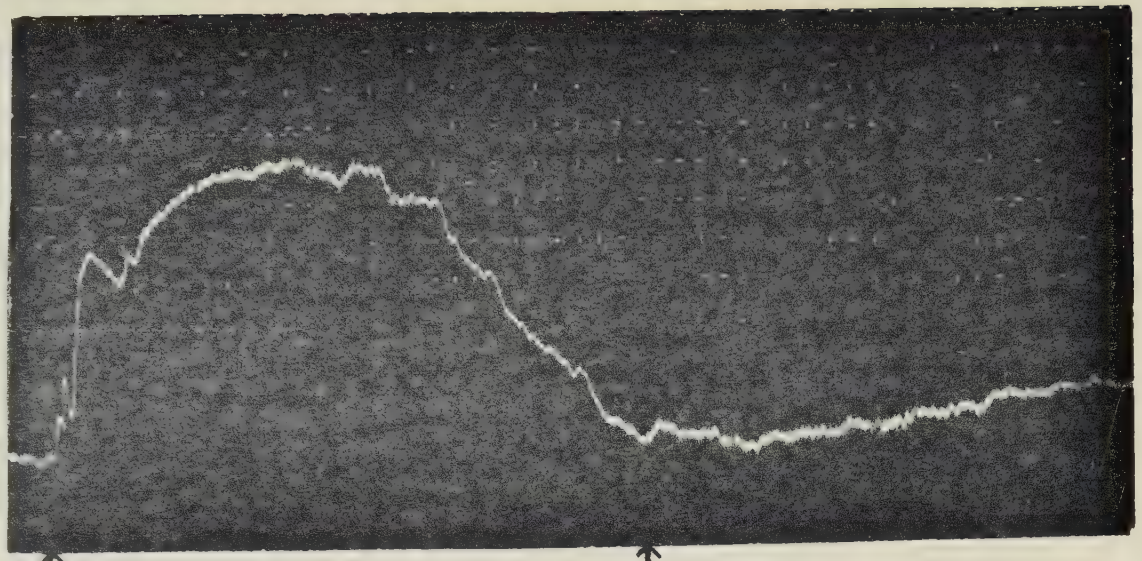
ACTION DE L'ACETYLCHOLINE (10 γ/Kg) SUR LA PRESSION ARTERIELLE
DU RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Figure n° 11

Figure n° 12

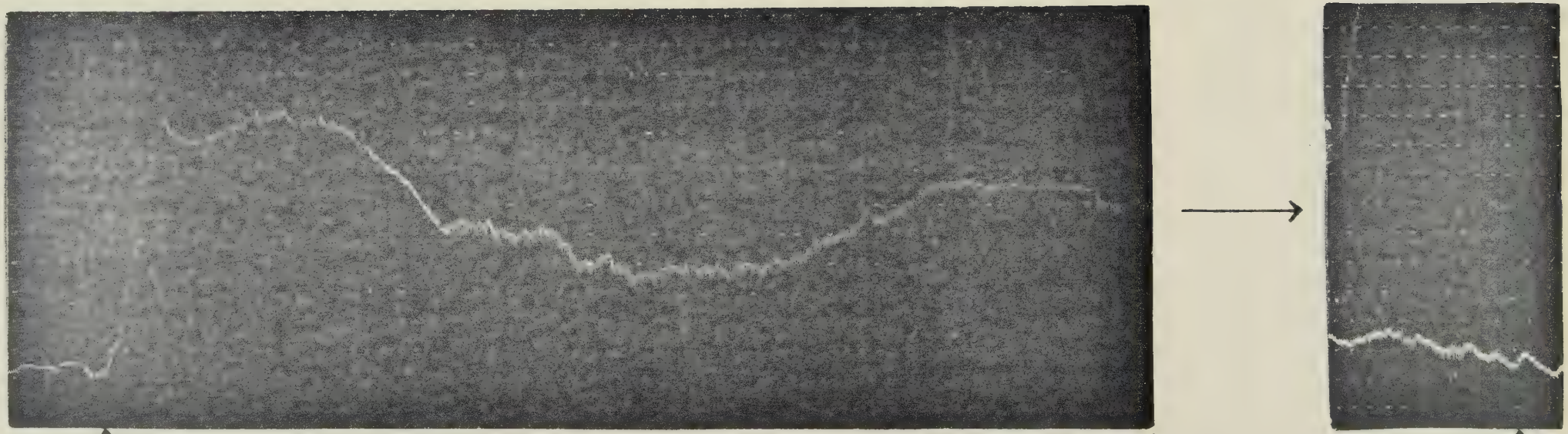
ACTION DE LA NOR-ADRENALINE (5 γ/Kg.)
SUR LA PRESSION ARTERIELLE DU RAT
NORMAL OU ARTHRITIQUE.

TEMOIN



Temps 0 — Temps 2min. 40 sec.

MALADE.



Temps 0 — 1 min. — 2 min. — 3 min. — 4 min. — 5 min. — 6 min. ----------→ Temps 7 min

par l'acétylcholine est diminuée ou annulée, et même dans certains cas nous observons une légère hypertension, que ce soit chez les témoins ou chez les malades.

L'atropine, la pilocarpine et l'histamine donnent lieu à des hypotensions, d'intensité variable, aussi bien chez les témoins que chez les malades.

La nicotine provoque une hypotension à la dose de 25 γ/Kg et une hypertension à la dose de 50 γ/Kg, de la même manière chez les deux groupes d'animaux.

La yohimbine provoque une hypotension comparable chez les témoins et chez les malades et a le même effet adrénalino-verseur dans les deux cas.

III - CONCLUSION

En résumé nous voyons que les différences observées portent essentiellement sur l'acétylcholine, l'adrénaline et surtout la nor-adrénaline. Dans les trois cas, l'intensité d'action est la même, mais c'est surtout le retour à la pression normale qui est changé. Il est plus rapide chez l'animal arthritique dans le cas de l'acétylcholine et de l'adrénaline, et plus long dans le cas de la nor-adrénaline. Peut-être l'état pathologique exalte-t-il l'activité de l'acétyl cholinestérase et de la monoamine oxydase à laquelle la nor-adrénaline est moins sensible que l'adrénaline. Ceci mériterait d'être vérifié sur le plan expérimental, en se souvenant que l'hypothèse de départ repose sur des résultats dont la grande dispersion ne permet pas de les considérer comme significatifs.

C H A P I T R E IV

ACTION DES CHOLERETIQUES CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE

Les cholérétiques, médicaments accroissant la formation de la bile, peuvent se classer en :

- Hydrocholérétiques, augmentant le flux biliaire par dilution.
- Cholérétiques vrais, augmentant le volume de la bile, mais de plus maintenant ou augmentant sa concentration.

Nous avons étudié ici l'acide déhydrocholique, qui provoque une augmentation du volume biliaire avec une diminution de concentration. Mais l'élimination totale des constituants n'est pas ou peu touchée. L'acide déhydrocholique se comporte donc comme un hydrocholérétique.

Le Rat est un excellent animal d'expérience pour l'étude des cholérétiques. Bien que ses voies biliaires diffèrent de celles de la plupart des mammifères et de l'Homme, les résultats obtenus sont très bons. De plus, la cholérèse de base chez le Rat est assez stable et relativement élevée.

I - PROTOCOLE D'EXPERIENCE

Nous avons employé la méthode classique de mesure du débit biliaire chez le Rat, utilisée par de nombreux auteurs (BARGETON, GIROUX, BOUCARD et coll. ....) et récemment codifiée par ROZE (78). On obtient une fistule biliaire temporaire chez le Rat anesthésié par l'uréthanne (solution à 50 % dans le soluté physiologique, injectée par voie intra-péritonéale à la dose de 1 g/Kg). Les animaux sont à jeun et en diète hydrique depuis la veille. Le canal cholédoque est cathétérisé dans son tiers supérieur à l'aide d'un cathéter en polyéthylène de 8/10e de millimètre de diamètre taillé en biseau à son extrêmité et introduit directement dans le cholédoque sans l'intermédiaire d'une aiguille. L'autre extrêmité du cathéter plonge dans une fine éprouvette graduée où la bile est recueillie au fur et à mesure de sa formation.

L'acide déhydrocholique est injecté directement dans le duodénum et les animaux témoins reçoivent au même moment une injection d'eau distillée sous le même volume.

Les animaux sont placés tout le temps de l'expérience dans une enceinte thermostable à 37°C.

Il est indispensable de mesurer préalablement la cholérèse de base, physiologique, et d'observer ensuite la cholérèse médicamenteuse.

Les animaux sont groupés en 4 groupes, témoins et malades, traités et non traités. Tous les groupes sont observés durant 2h30, la bile étant recueillie en 5 périodes de 30 minutes. Au bout de 2h30, les deux groupes témoins et malades traités reçoivent par voie intra-duodénale 100 mg/Kg d'acide déhydrocholique. Les groupes témoins reçoivent le même volume d'eau distillée.

La cholérèse des quatre lots est mesurée pendant cinq nouvelles périodes de 30 minutes. Tous les résultats sont consignés dans le tableau XXI et la courbe n° 13.

En dehors du débit biliaire, nous avons effectué d'autres déterminations :

- Poids du foie des animaux,
- Pourcentage du poids du foie par rapport au poids corporel,
- Bilirubine, dosée sur un échantillon moyen de la seconde période de 150 minutes et exprimée en mg/l et en mg/150min,
- L'extrait sec mesuré sur un échantillon moyen de cette même période et exprimé en mg/ml,
- La cholérèse globale portant sur le total des 5 périodes après traitement.

Toutes ces déterminations sont rapportées dans le Tableau XXII.

II - RESULTATS

1) La cholérèse de base est sensiblement la même chez les rats témoins et arthritiques, légèrement inférieure chez les malades, mais pas de manière significative ($F_{12}^{1} = 1,10$).

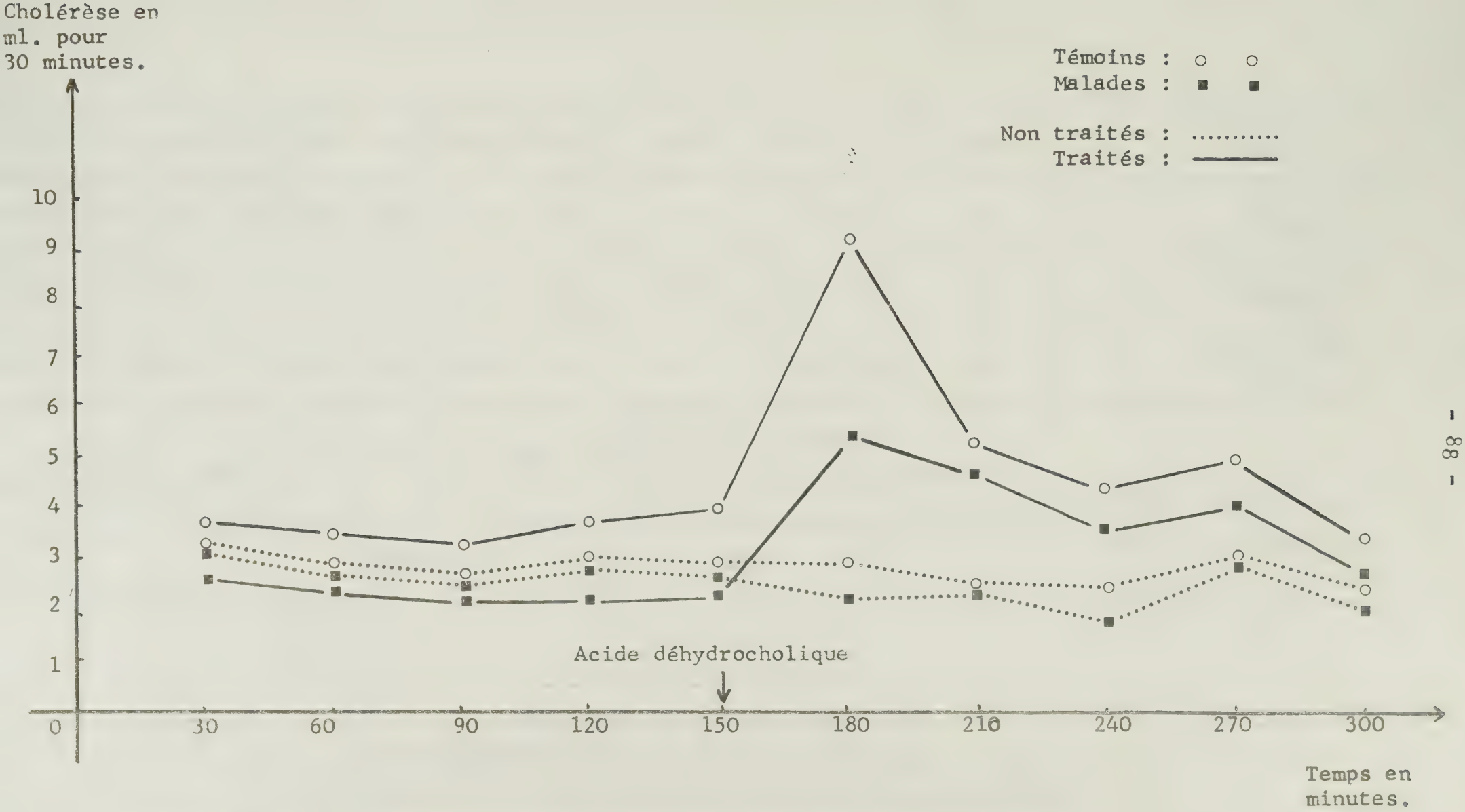
L'injection d'eau distillée n'a pas modifié le débit biliaire de base chez les deux lots non traités, témoins et malades.

T A B L E A U XXI

CHOLERESE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE AVANT ET APRES TRAITEMENT PAR L'ACIDE DEHYDROCHOLIQUE

(Administré au temps 150 minutes)

Groupes d'animaux	Cholérèse en ml/30 minutes aux temps suivants									
	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	150 min.	180 min.	210 min.	240 min.	270 min.	300 min.
	Mesures sans traitement									
Témoins non Traités	3,4 ± 0,6	3,0± 0,5	2,8 ± 0,4	3 ± 0,5	3 ± 0,5	3 ± 0,5	2,7 ± 0,3	2,6± 0,3	3 ± 0,6	2,8 ± 0,4
Malades non Traités	3,3 ± 0,5	3 ± 0,4	2,7 ± 0,3	2,8 ±0,3	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,3	2,4 ± 0,5	1,9± 0,3	3,2± 0,5	2,1 ± 0,
	Mesures avant traitement					Mesures après traitement				
Témoins Traités	3,8 ± 0,6	3,5± 0,5	3,3 ± 0,7	3,8± 0,7	4,0 ± 0,7	9,4± 3,2	5,4 ± 0,9	4,5± 0,9	5 ± 0,8	3,5 ± 0,
Malades Traités	2,8 ± 0,4	2,6± 0,4	2,5 ± 0,3	2,3± 0,4	2,5 ± 0,5	5,4± 0,9	4,8 ± 0,7	3,6± 0,6	4 ± 0,6	2,6 ± 0,



COURBE N° 13 : CHOLERESE AVANT ET APRES TRAITEMENT PAR L'ACIDE DEHYDROCHOLIQUE CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE.

T A B L E A U XXII

DIFFERENTES DETERMINATIONS EFFECTUEES LORS DE LA CHOLERESE
AVANT OU APRES TRAITEMENT PAR L'ACIDE DEHYDROCHOLIQUE
CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Groupes d'animaux	Nombre d'animaux	Poids des animaux en grammes	FOIE		BILIRUBINE		Extrait sec en mg/ml	Cholérèse en ml (2e période de 2h30)
			Poids du foie en grammes	% du poids du foie par rapport au poids du corps	mg/l	mg/2h 30		
Témoins non traités	7	307	8,5 ± 0,9	2,7 %	242 ± 28,24	3,41 ± 0,85	27 ± 0,95	14,1 ± 2,36
Malades non traités	7	237	7,8 ± 1,05	3,2 %	277 ± 73,50	3,29 ± 0,91	27 ± 0,63	11,9 ± 1,85
Témoins traités	7	303	8,4 ± 1,1	2,7 %	146 ± 42,21	4,05 ± 1,09	22 ± 0,76	27,8 ± 3,44
Malades traités	7	237	7,1 ± 1,1	2,9 %	167 ± 11,49	3,40 ± 0,95	21 ± 0,85	20,4 ± 3,12

2) La cholérèse médicamenteuse est augmentée.

. Si l'on calcule sur la période globale de 150 minutes après traitement, on voit que le traitement par l'acide déhydrocholique augmente la cholérèse de manière hautement significative chez les témoins et les malades traités par rapport au débit de base des groupes non traités :

Témoins non traités
14,1 ± 2,36 ml

Témoins traités
27,8 ± 3,44 ml

$F \frac{1}{12} = 28,94$ $p < 0,001$

Malades non traités
11,9 ± 2,36 ml

Malades traités
20,4 ± 3,12 ml

$F \frac{1}{12} = 33,56$ $p < 0,001$

L'augmentation est plus importante chez les témoins (197 %) que chez les malades (171 %) et la différence est hautement significative si l'on compare la cholérèse des groupes témoins traités et malades traités :

$F \frac{1}{12} = 12,25$ $p < 0,01$

. Si l'on calcule sur la première période de 30 minutes après traitement (point le plus haut de la courbe) les différences sont également hautement significatives :

Témoins non traités
3 ± 0,5 ml

Témoins traités
9,4 ± 1,2

$F \frac{1}{12} = 24,89$ $p < 0,001$

Malades non traités
2,3 ± 0,3 ml

Malades traités
5,4 ± 0,9 ml

$F \frac{1}{12} = 52,39$ $p < 0,001$

L'augmentation est plus importante chez les témoins (310 %) que chez les malades (230 %) et la différence est hautement significative si l'on compare la cholérèse de 30 minutes des groupes témoins et malades traités :

$F \frac{1}{12} = 9,49$ $p < 0,01$

. Durant les périodes suivantes de 30 minutes l'augmentation de la cholérèse reste significative pour chacun des groupes témoins et malades par rapport à son débit de base, mais on n'observe pas de différence significative entre les groupes témoins traités et malades traités.

3) Le poids du foie des animaux malades est inférieur à celui des témoins; mais le pourcentage par rapport au poids total du corps est à peu près le même étant donné la différence pondérale entre témoins et malades. Le fait que les animaux malades aient des foies plus petits peut expliquer une cholérèse de base moins élevée que chez les témoins.

4) La quantité de bilirubine exprimée en mg/l est sensiblement la même chez les témoins et les malades pendant la cholérèse de base. Après traitement, son taux diminue fortement ce qui s'explique par l'action hydro-cholérétique de l'acide déhydrocholique. Nous nous trouvons en présence d'une bile diluée. En calculant la quantité totale de bilirubine formée pendant la période de 150 minutes après traitement, nous voyons qu'elle est à peu près la même chez les rats témoins et malades, et pour chacun de ces groupes, légèrement supérieure à la quantité formée durant la période témoin.

5) L'extrait sec est le même lors de la cholérèse physiologique chez les animaux témoins et arthritiques et diminue dans des proportions égales pour les deux groupes, après traitement, en raison de la dilution de la bile et de la chute du taux des sels biliaires.

III - CONCLUSION

En résumé nous pouvons dire que sur toutes les déterminations effectuées nous n'observons pas de différences significatives ou alors des différences explicables par l'écart de poids entre les animaux témoins et malades et par l'action cholérétique du médicament étudié.

La seule différence significative existe pour l'augmentation du débit biliaire après traitement par l'acide déhydrocholique, beaucoup moins importante chez les animaux malades que chez les témoins. Mais il faut remarquer que la sécrétion globale de bilirubine durant la période de traitement

ainsi que l'extrait sec sont sensiblement les mêmes chez les témoins et les malades. Or la cholérèse médicamenteuse des malades est beaucoup plus faible que celle des témoins. Il semble donc que la bile des animaux arthritiques traités, tout en étant diluée par rapport à celle des malades non traités (conséquence du traitement) est plus concentrée que celle des animaux témoins traités.

Il ne s'agit donc pas de différence d'activité d'ordre chimique ou physiologique chez les rats arthritiques mais simplement d'un pouvoir hydrocholérétique de l'acide déhydrocholique plus important chez les témoins que chez les malades. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'acide déhydrocholique n'a d'action cholérétique que chez les animaux fistulisés dont l'état physiologique est satisfaisant (Mc. MASTER (54), KOCOUR (43)). Or nos animaux sont justement en mauvais état général et leur foie peut réagir plus faiblement à la stimulation provoquée par l'acide déhydrocholique.

C H A P I T R E V

ACTION DES CONTRACTURANTS ET ANTISPASMODIQUES CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE

Si les modifications de l'activité des médicaments par l'état pathologique expérimental se comprennent facilement par les effets de la maladie sur la pharmacocinétique (ADME) et peuvent toujours trouver une explication au niveau de l'absorption ou de la distribution ou du métabolisme ou de l'élimination, l'interprétation est plus délicate quand on peut mettre en évidence une variation d'activité sur l'organe isolé de l'animal malade par rapport à celle que l'on observe sur l'organe isolé de l'animal sain. FAUQUET (75) a pu observer un tel phénomène sur le duodénum de Rat, le chlorure de baryum étant moins contracturant chez l'hyperlipidique que chez le normal. Il nous a paru intéressant de voir si la polyarthrite influençait la réactivité du duodénum isolé de nos animaux malades.

Bien que les études histologiques sur la polyarthrite à adjuvant de FREUND n'aient pas fait état d'altérations graves du tractus intestinal chez l'animal arthritique en dehors d'une diarrhée fréquente, et que l'aspect macroscopique soit le même, nous avons recherché une éventuelle modification de la sensibilité du duodénum isolé à l'action de certains réactifs pharmacologiques des fibres lisses :

- action contracturante neurotrope de l'acétylcholine et son antagonisme par l'atropine,

- action contracturante musculotrope du chlorure de baryum et son antagonisme par la papavérine.

I - TECHNIQUE

Les rats témoins et arthritiques, à jeun depuis 24 heures, sont assommés et saignés par section des carotides. Un fragment de duodénum d'environ 1,5 cm est prélevé rapidement, lavé et monté dans une cuve de 10 ml contenant du liquide de Tyrode à 37°C et relié à un style enregistreur.

Les solutions de réactifs sont utilisées aux concentrations suivantes :

Chlorure d'acétylcholine	:	10^{-5} et 10^{-6}
Sulfate d'atropine	:	10^{-6}
Chlorure de baryum	:	10^{-3}
Chlorhydrate de papavérine	:	10^{-4}

Les antagonistes des contracturants sont utilisés de manière préventive.

Nous cherchons d'abord le seuil de sensibilité à l'acétylcholine ou au chlorure de baryum, puis nous étudions des doses croissantes des deux produits. Ensuite nous choisissons une dose moyenne produisant une contraction convenable et nous étudions l'action des antispasmodiques en calculant les pourcentages d'inhibition obtenue, à partir des hauteurs de contractions avant et après leur action.

II - RESULTATS

Les résultats, bien qu'obtenus sur un petit nombre d'animaux, n'ont montré aucune différence entre l'action des contracturants et des antispasmodiques chez les animaux témoins et arthritiques.

C H A P I T R E VI

ACTION D'UN CARDIOTONIQUE CHEZ L'ANIMAL ATTEINT DE POLYARTHRITE

Nous avions tout d'abord l'intention d'étudier l'action de la digitaline. Mais étant donné sa très faible solubilité et son rapport dose-action assez élevé chez le Rat, cela nous a été impossible. Les doses actives et toxiques demandaient un volume trop important de solution à administrer.

Nous avons donc étudié l'ouabaïne, beaucoup plus active chez le Rat. Son action a été observée sur le plan qualitatif et quantitatif. Pour cela, la dose minimale mortelle a été recherchée par infusion veineuse lente et en même temps, l'électrocardiogramme a été enregistré.

I - PROTOCOLE OPERATOIRE

Les animaux témoins et arthritiques, après anesthésie par l'uréthanne à la dose de 1 g/Kg, reçoivent une infusion veineuse lente d'ouabaïne à la concentration de 2,5 mg/ml et à la vitesse de 0,2 ml/min dans la veine du pénis.

Pour apprécier la toxicité de l'ouabaïne, nous avons opéré sur 21 animaux témoins et 21 arthritiques. Le critère permettant d'apprécier la mort de l'animal était l'arrêt du mouvement d'une aiguille plantée dans le thorax de l'animal, dans la région précordiale.

Pour étudier l'action de l'ouabaïne sur le plan qualitatif, nous avons enregistré l'électrocardiogramme au cours de l'infusion veineuse lente chez 6 animaux témoins et 6 arthritiques. Pour ceci, nous avons utilisé un appareil Racia polygraphe à deux pistes, et installé les électrodes en dérivation D2.

II - RESULTATS

Sur le plan qualitatif nous voyons que l'ouabaïne agit de manière identique chez les animaux malades et témoins. Dans la figure n° 14 nous pouvons comparer différents exemples de tracés.

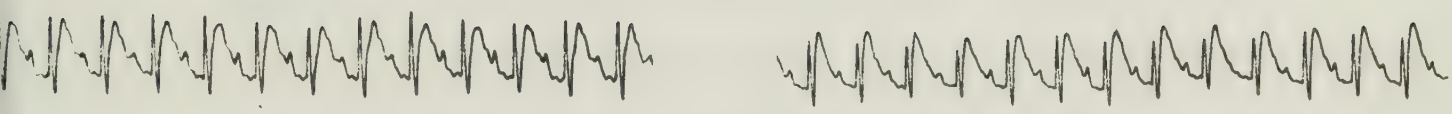
Dans les deux cas, les tracés normaux avant l'ouabaïne montrent les phases normales de dépolarisation auriculaire et ventriculaire (onde P et complexe QRS) et de repolarisation (onde T). Puis après action de l'ouabaïne, le tracé s'altère petit à petit et l'arrêt cardiaque se produit après une phase d'arythmie et surtout de fibrillation plus ou moins longue. L'arrêt respiratoire se produit la plupart du temps une ou deux minutes avant l'arrêt cardiaque.

La comparaison des tracés chez les animaux témoins et arthritiques ne permet pas d'observer de différence dans l'électrocardiogramme (figure n° 14).

Sur le plan de la toxicité de l'ouabaïne, nous pouvons observer des différences importantes. Nous avons effectué quatre expériences dont les résultats peuvent être cumulés étant donné les similitudes opératoires.

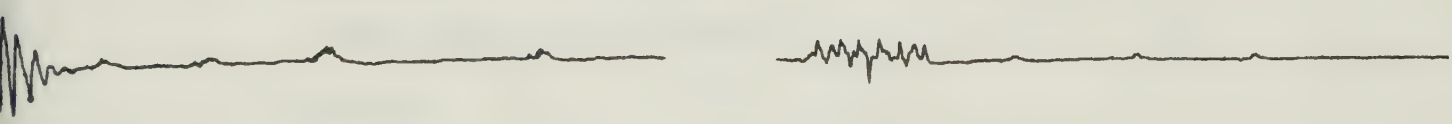
La perfusion étant faite à vitesse et concentration constantes et les animaux témoins étant plus gros que les malades, il est normal que les doses minimales mortelles pour les

RAT ARTHRITIQUE. RAT TEMOIN.



1) Tracé normal. (50 mm./sec.)

2) Fibrillation. (25 mm./sec.)



3) Arrêt cardiaque. (25 mm./sec.)

Figure 14 . EXEMPLES D'ELECTROCARDIOGRAMMES CHEZ LE RAT TEMOIN OU ARTHRITIQUE AVANT ET APRES ACTION DE L'OUABAINE.

(administrée en infusion veineuse lente.)

animaux arthritiques soient inférieures à celles observées pour les témoins. Mais si l'on calcule les doses minimales mortelles par kilo de poids corporel, ces doses restent inférieures de manière significative chez les malades (Tableau XXIII).

Les rats arthritiques sont donc beaucoup plus sensibles à la toxicité de l'ouabaïne que les témoins.

III - CONCLUSION

D'après les résultats on pourrait penser que plus les animaux sont petits, plus la dose minimale mortelle par kilo est faible. Nous avons donc cherché à établir une corrélation entre ces deux données.

Si l'on fait un graphique portant les doses minimales mortelles par kilo en abscisses et les poids des animaux en ordonnées, on obtient un nuage de points pour chaque groupe témoin et malade à partir desquels on peut calculer les droites de régression.

Nous obtenons les résultats suivants (figure n° 15):

Témoins

Equation de la droite : $y = 0,24\ x + 325$

Coefficient de régression : $r = 0,0721$ - N.S.

Malades

Equation de la droite : $y = 1,47\ x + 205$

Coefficient de régression : $r = 0,3794$ - N.S.

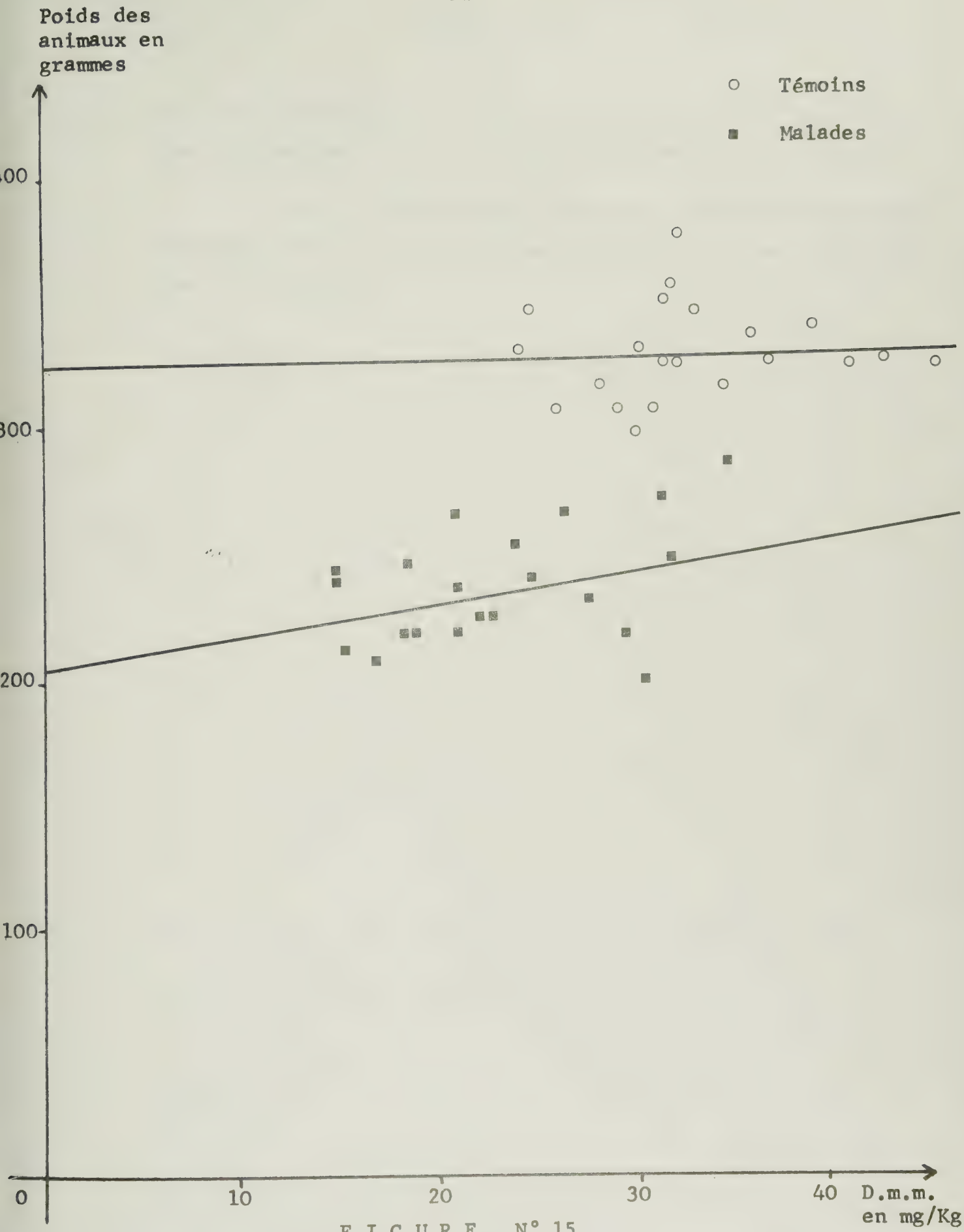
Il n'est donc pas possible d'établir de corrélation.

Les corrélations généralement observées dans ce domaine (corrélation dose/poids) le sont pour des animaux de poids et d'âge différents. Or nos animaux sont tous adultes.

T A B L E A U XXIII

TOXICITE DE L'OUABAÏNE EN INFUSION VEINEUSE LENTE
CHEZ LE RAT NORMAL OU ARTHRITIQUE

Groupes d'animaux	Nombre d'animaux	Poids des animaux en grammes	Temps d'apparition de la mort en minutes	Dose minimale mortelle en mg par animal	Dose minimale mortelle en mg/Kg	Test F
Témoins	21	333 ± 18,50	22 ± 1,82	10,90 ± 0,93	32,06 ± 2,58	$F_{19}^{1} = 29,24$ **
Malades	21	239 ± 13,78	11 ± 1,13	5,46 ± 0,66	22,80 ± 2,77	$p < 0,01$



F I G U R E N° 15

CORRELATION ENTRE LE POIDS CORPOREL ET LA DOSE MINIMALE MORTELLE DE L'OUABAINE CHEZ LES RATS TEMOINS ET ARTHRITIQUES

(Calculs des droites de régression)

Ils ont exactement le même âge et la différence de poids n'est que la conséquence de la polyarthrite à adjuvant de FREUND.

Nous ne pouvons donc expliquer les différences observées que par une plus grande sensibilité des animaux arthritiques à l'ouabaïne.

CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons effectué ce travail dans le but de rechercher dans le cadre de la Pathopharmacodynamie, d'éventuelles modifications de l'activité des médicaments chez l'animal arthritique.

Chapitre I - La polyarthrite à adjuvant de FREUND

Après une revue générale des différents moyens d'obtention d'un état arthritique expérimental, nous expliquons les raisons qui nous ont poussée à choisir la polyarthrite à adjuvant de FREUND, nous décrivons cette maladie et exposons les problèmes posés par ce modèle expérimental (en particulier limitation des épreuves pharmacologiques à celles qui sont possibles chez le Rat, état cachectique des animaux et état algique permanent.)

Chapitre II - Action des médicaments du système nerveux central chez l'animal atteint de polyarthrite

A) Anesthésiques généraux et hypnotiques

Nous avons étudié dans ce chapitre : l'éther, l'uréthanne, l'hydrate de chloral et trois barbituriques : le phénobarbital, le mébubarbital et le thiopental.

Pour tous ces produits nous observons chez les animaux arthritiques un temps d'endormissement raccourci (sauf pour le chloral) et un temps de sommeil allongé de manière significative (sauf pour l'uréthanne).

Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour expliquer les différences observées.

Ni la différence de poids, ni l'intensité de l'arthrite ne semblent avoir une action.

Il n'y a pas d'altération hématique ou rénale de la structure histologique globale.

Des mesures de concentrations sanguines et urinaires du thiopental n'ont pas montré de différence. Par contre l'état de carence nutritionnelle dans lequel se trouvent nos animaux malades pourrait expliquer un certain degré d'inhibition ou de perturbation enzymatique pouvant provoquer la prolongation de l'action hypnotique.

L'agression, prise au sens large du terme, pourrait également jouer un rôle au niveau de la pénétration cérébrale et du métabolisme.

Nous suggérons donc que l'état pathologique considéré modifie la perméabilité de la barrière hémo-méningée et interfère lors des processus enzymatiques de dégradation des médicaments étudiés.

B) Excitants du système nerveux central

Nous avons étudié ici l'action de la strychnine, du pentétrazol et observé les crises convulsives provoquées par l'électrochoc.

La DL 50 de la strychnine chez l'animal arthritique est plus faible que celle du témoin. Comme dans le cas des barbituriques, un régime hypoprotidique peut diminuer le métabolisme de la strychnine chez les animaux malades et par conséquent en augmenter la toxicité.

Le pentétrazol provoque le même pourcentage de morts chez les deux groupes d'animaux, mais les arthritiques font des crises moins violentes et meurent moins rapidement que les témoins.

L'électrochoc a la même action chez les animaux témoins et malades.

Le phénobarbital agit de manière identique dans la protection vis-à-vis de l'épilepsie expérimentale.

On ne retrouve pas ici les différences observées avec le pouvoir hypnotique.

C) Analgésiques

Nous avons étudié l'acide acétylsalicylique et le chlorhydrate de morphine à l'aide de l'épreuve de torsion à la phénylquinone. Les différences ne sont pas significatives entre animaux sains et malades.

Pour les deux produits étudiés, les animaux arthritiques semblent moins bien protégés par les analgésiques que les témoins.

Nous avons essayé une méthode de stimulation thermique qui ne s'est pas révélée assez sensible étant donné l'âge de nos animaux, mais qui permet de voir que les animaux arthritiques sont plus sensibles aux stimulations nociceptives.

Les analgésiques auraient donc la même action chez les témoins et les malades, mais ces derniers auraient une plus grande sensibilité apparente à la douleur. Ceci est peut être dû au fait que ces animaux sont déjà en état d'hypersensibilité. Il est possible que leur état algique permanent abaisse le seuil de sensibilité.

D) Psychodépresseurs et médicaments antagonistes

Nous avons recherché l'action catatonigène de l'halopéridol et de la chlorpromazine et l'action préventive de la dexamphétamine et de l'imipramine.

Tous ces médicaments ont la même action chez l'animal normal ou arthritique. La chlorpromazine semble seule moins active chez les animaux arthritiques. Son action hypothermisante, par contre, est la même . Les résultats négatifs ou contradictoires ne permettent pas d'avancer d'hypothèse.

Chapitre III - Action des médiateurs du système nerveux autonome chez l'animal atteint de polyarthrite

Nous avons étudié la pression artérielle du Rat à l'état normal et après action de divers médiateurs du système nerveux autonome.

La pression de base est la même chez les animaux témoins et malades.

L'intensité d'action est la même pour l'acétylcholine, l'adrénaline et la nor-adrénaline.

C'est la période d'élimination et le retour à la pression normale qui sont changés : diminués dans les deux premiers cas et très augmentés dans le troisième.

On peut penser à une exaltation de l'action de l'acétylcholinestérase et de la monoamine oxydase à laquelle la nor-adrénaline est moins sensible que l'adrénaline.

Les autres réactifs étudiés : atropine, pilocarpine, histamine, nicotine et yohimbine ont la même action chez les deux groupes d'animaux.

Chapitre IV - Action des cholérétiques chez l'animal atteint de polyarthrite

Nous avons étudié l'action de l'acide déhydrocholique chez le Rat normal et arthritique.

Nous avons déterminé la cholérèse de base physiologique et la cholérèse médicamenteuse après action du médicament cité.

Le débit biliaire de base est légèrement inférieur chez les malades, différence liée au fait que les foies des animaux arthritiques sont plus petits. Rappelons que ces derniers sont plus maigres que les animaux témoins, par conséquent le pourcentage du poids du foie par rapport au poids corporel est sensiblement le même.

La cholérèse médicamenteuse est moins élevée chez les animaux arthritiques et la différence est tout à fait significative. Or bilirubine et extrait sec sont semblables chez les deux groupes d'animaux.

Il ne s'agirait donc pas d'une différence d'activité chimique de la glande hépatique mais d'un pouvoir hydro-cholérétique moins grand de l'acide déhydrocholique chez les rats arthritiques. Or on sait que ce produit n'est actif que chez les animaux fistulisés en bon état physiologique, ce qui n'est pas le cas de nos animaux.

Chapitre V - Action des contracturants et antispasmodiques chez l'animal atteint de polyarthrite

L'action contracturante de l'acétylcholine et du chlorure de baryum et leur antagonisme par l'atropine et la papavérine ont été étudiés sur le duodénum isolé de rats normaux et arthritiques. Aucune différence d'action n'a été observée.

Chapitre VI - Action d'un Cardiotonique chez l'animal atteint de polyarthrite

Devant l'impossibilité pratique d'étudier l'action de la digitaline chez le Rat (rapport dose/action élevé et faible solubilité de la digitaline), nous avons employé l'ouabaïne.

Nous avons déterminé la dose minimale mortelle de l'ouabaïne par infusion veineuse lente chez le Rat normal et le Rat arthritique. Cette dose est très inférieure chez le Rat malade. Nous avons cherché à établir une corrélation entre le poids des animaux et la dose minimale mortelle par kilo mais le résultat n'a pas été significatif. La notion de poids corporel est donc à éliminer pour essayer d'expliquer la plus grande toxicité de l'ouabaïne chez le Rat arthritique. Peut-être les perturbations d'origine nutritionnelle interviennent-elles également dans ce cas ?

Sur le plan qualitatif, les électrocardiogrammes enregistrés chez les deux groupes d'animaux à l'état normal et après action de l'ouabaïne n'ont montré aucune différence.

En résumé, l'état pathologique créé par la polyarthrite à adjuvant de FREUND chez le Rat influence l'action de certains médicaments. Mais il est très difficile de faire la part de l'influence de la polyarthrite, maladie générale essentiellement immunitaire et de la cachexie secondaire.

Il faut rappeler que toutes les études de base sur la polyarthrite à adjuvant de FREUND ont été très orientées sur le plan rhumatologique, histologique et immunologique. Sur le plan physiologique, très peu d'observations ont été faites.

Or l'organisme des rats atteints de polyarthrite à adjuvant de FREUND est le siège de grandes perturbations de tous ordres. L'amaigrissement des animaux en est le reflet ; en effet, il est dû en partie à la perte d'appétit des animaux, mais surtout à des altérations métaboliques générales.

Nous n'avons donc aucune preuve du bon fonctionnement des réactions enzymatiques et des échanges au niveau cellulaire. Les quelques dosages enzymatiques effectués ne sont pas assez fins et sont relativement spécifiques. Des études plus approfondies sur les échanges au niveau de la membrane cellulaire et sur les réactions immunologiques, ainsi que des dosages d'enzymes intra-cellulaires apporteraient peut être l'explication de cette plus ou moins grande sensibilité des animaux arthritiques à de nombreux médicaments ainsi que des variantes dans la durée d'action ou l'élimination de ces réactifs.

B I B L I O G R A P H I E

1) BIELSCHOWSKY M., BIELSCHOWSKY F. -

Observations on NZB/B1 Mice.

Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1964, 42, 561.565.

2) BOISSIER J.R., PAGNY J. -

Etude pharmacodynamique d'un neuroleptique majeur : le Halopéridol.

Thérapie, 1960, XV, 481.487.

3) BOISSIER J.R., SIMON P. -

Un test simple pour l'étude quantitative de la catatonie provoquée chez le Rat par les neuroleptiques. Application à l'étude des anticatatoniques.

Thérapie, 1963, XVIII, 1257.1277.

4) BONI A. -

Die chronische arthritis der ziegen als modell einer primär chronischen polyarthritis. I. Mitteilung.

Zeitsch. fur Rheumaforschung., 1963, 22, 259.263.

5) BOURRINET P. -

Etude chez l'animal de l'influence de l'alcoolisation aiguë et chronique sur l'activité des médicaments.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1964.

6) BOUSQUET W.F., RUPE B.D., MIYA T.S. -

Endocrine modification of drug response in the Rat.

J. Pharmac., 1965, 147, 376.379.

7) BRODIE B.B., BURNS J.J., MARK L.C., LIEF P.A., BERNSTEIN E., PAPPER E.M. -

The fate of pentobarbital in man and dog and a method for its estimation in biological material.

J. Pharm. Exper. Ther., 1953, 109, 26.34.

8) BUCHEL L., LEVY J. -

Examen critique de tests pharmacologiques basés sur le sommeil expérimental en fonction des données biochimiques.

Arch. Sc. Physiol., 1965, 19, 343.357.

9) BUCHEL L., PRIOUX-GUYONNEAU M., LIBLAU L., MURAWSKY M. -

Influence de la contrainte du Rat blanc sur l'activité, la pénétration et le métabolisme de l'hexobarbital et du barbital.

Thérapie, 1972, XXVII, 609.625.

10) Mc. CARTY D.J. (Jr.), PHELPS P., PYENSON J. -

Crystal induced inflammation in canine joints.
I. An experimental model with quantification of the host response.
II. Importance of polymorphonuclear leucocytes.

J. Exper. Med., 1966, 124, 99.114. (I)
J. Exper. Med., 1966, 124,115.125. (II)

11) CECIL R.L., ANGEVINE D.M., ROTHBARD S. -

Experimental arthritis in rabbits produced with streptococci and other organisms.

Amer. J. Med. Sci., 1939, 198, 463.470.

12) CHARTIER J. -

Sur la sensibilité des rongeurs infestés par Trypanosoma Brucei à l'activité pharmacodynamique de certains médicaments.

Thèse Doct. Pharm. Univ., PARIS 1969.

13) CHENOWETH M.B., ROBERTSON D.N., ERLEY D.S., GOLHKE R. -

Blood and tissue levels of ether chloroform, halothane and methoxyflurane in dogs.

Anesthesiology, 1962, 23, 101.106.

14) COLLIER W.A. -

Infectious polyarthritis of rats.

J. Path. Bact., 1939, 48, 579.585.

15) CURREY H.L.F., ZIFF M. -

Suppression of adjuvant disease in the Rat by heterologous antilymphocyte globuline.

J. Exp. Med., 1968, 127, 185.203.

16) DELBARRE F., BROUILHET H., KAHAN A., AMOR B. -

Arthrites et polyarthrites expérimentales.

In "La Biologie de 1'inflammation".

Actualités de Physiologie pathologique, 1re série, PARIS, Masson édit., 1966, 97.122.

17) DELBARRE F., BROUILHET H., KAHAN A., AMOR B. -

Les arthrites provoquées chez 1'animal.

In "Etudes expérimentales des anti-inflammatoires."

12e et 13e Confrontations pharmacologiques.

Doin édit., PARIS, 1968, 39.58.

18) DELBARRE F., KAHAN A., AMOR B., KAHN M.F. -

Polyarthrite du Rat à Mycoplasma arthritidis. I. Généralités.

C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 1006.1115.

19) DELBARRE F., KAHAN A., AMOR B. -

La polyarthrite du Rat à mycoplasma arthritidis.

C.R. Soc. Biol., 1964, 158, 1043.1050.

20) DRIEVER C.W., BOUSQUET W.F. -

Stress drugs interactions : Evidence for rapide enzyme induction.

Life Sci., 1965, 4, 1449.1454.

21) DUMONDE D.C., GLYNN L.E. -

The production of arthritis in rabbits by an immunological reaction to fibrin.

Brit. J. Exp. Path., 1962, 43, 373.383.

22) ERCOLI N., LEWIS M.N. -

I. The time-action curves of morphine, codeine, dilaudid and demerol by various methods of administration.

II. Analgesic activity of acetylsalicylic acid and aminopyrine.

J. Pharmacol., 1945, 84, 301.317.

23) EYQUEM A., JACQUELINE F., PODLIACHOUK L., FRANCK J.C. -

Problèmes immunologiques de la polyarthrite chronique évolutive.

Rev. Fr. Clin. Biol., 1960, 5, 58.64.

24) FAUQUET J.P. -

Etat nutritionnel et activité des médicaments. Applications à l'animal hyperlipidique.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1969.

25) FINDLAY G.M. -

PPLO and Arthritis.

Ann. Rheum. Dis., 1946, 5, 153.159.

26) FINDLAY G.M., Mac KENZIE R.D., Mac GALLUM F.O., KLIENEBERGER E. -
The etiology of polyarthritis in the Rat.
Lancet, 1939, 2, 7.14.

27) FORMANEK K., ROSAK M., STEFFEN C. -
Weitere untersuchugen über die experimentelle adjuvans-arthritis der ratte.
Int. Arch. Allergy, 1964, 24, 39.

28) FOSTER R.H., CARMAN A.J. -
Studies in analgesia : Piperidine derivatives with morphine-like activity.
J. Pharmacol., 1947, 91, 195.209.

29) FREEMAN M.J., SEGRE D., BERMAN D.T. -
Hypersensitivity in erysipelas arthritis of swine.
Amer. J. Vet. Res., 1964, 25, 135.144.

30) FREUND J., CASALS J., HOSMER E.P. -
Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli and paraffin oil.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1937, 37, 509.515.

31) GARDNER D.L. -
The experimental production of arthritis (A review).
Ann. Rheum. Dis., 1960, 19, 297.316.

32) GERSHBEIN L.L., SPENCER K.L. -
Clinical chemical studies in Aleoutian disease of mink.
Canad. J. Comp. Med. Vet. Sci., 1964, 28, 8.11.

33) GLENN E.M., GRAY J. -
Adjuvant-induced polyarthritis in rats. Biologic and histologic background.
Amer. J. Vet. Res., 1965, 26, 1180.1194.

34) GLENN E.M., GRAY J., KOOYERS W. -

Chemical changes in adjuvant-induced polyarthritis of rats.

Amer. J. Vet. Res., 1965, 26, 1195.1203.

35) GORET P., JEAN E. -

Sur la localisation articulaire du bacille du Rouget. Reproduction expérimentale d'arthrites à bacille du Rouget chez le Lapin.

Bull. Acad. Vet. Fr., 1934, 7, 312.316.

36) GOULLET P. -

Etude électrophorétique des glycoprotéines sériques du Rat au cours de la polyarthrite expérimentale déterminée par l'adjuvant de FREUND.

C.R. Soc. Biol., 1965, 159, 816.821.

37) JASMIN G. -

Experimental polyarthritis in rats infected with a tumor exsudate.

Ann. Rheum. Dis., 1957, 16, 366.370.

38) JASMIN G., BOIS T. -

Development of an acute polyarthritis in rats treated with prolactine.

Arthr. and Rheum., 1959, 2, 460.464.

39) JONES J.P. (Jr.), SCHACHTER J., MEYER K.F. -

Experimental Bedsonia arthritis.

Arthr. and Rheum., 1966, 9, 515.515.

40) JONES R.S., WARD J.R. -

Tissue distribution of C^{14} labeled mycobacteria in adjuvant induced polyarthritis.

Arthr. and Rheum., 1962, 5, 650.652.

41) JONES R.S., WARD J.R. -

Studies on adjuvant induced polyarthritis in rats. II. Histogenis of joint and visceral lesions.

Arthr. Rheum., 1963, 6, 23.35.

42) KATO R., OSHIMA T., TOMIZAWA S. -

Toxicity and metabolism of drugs in relation to dietary protein.

Jap. J. Pharmac., 1968, 18, 356.366.

43) KOCOUR E.J., IVY A.C. -

The effect of certain foods in bile volume outpout recorded in the Dog by a quantitative method.

Amer. J. Physiol., 1938, 122, 325.346.

44) KOSTER R., ANDERSON M., de BEER E.J. -

Acetic Acid for analgesic screening.

Fed. Proc., 1959, 18, 412.412.

45) LACAPERE J. -

Etude sur la polyarthrite expérimentale du Rat.

Rev. Rhum., 1962, 29, 12, 715.720.

46) LAROCHE M.J. -

Sur la sensibilité de l'animal tuberculeux à l'activité pharmacodynamique des médicaments.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1957.

47) LEROY H.L. -

Die chronische arthritis der ziegen als modell einer primär chronischen polyarthritis. II. Mitteilung.

Zeitsch. fur Rheumaforschung, 1963, 22, 263.268.

48) LEVRIER-POTTIER J. -

Rôle de l'insuffisance rénale et de l'hyperazotémie dans l'activité neurotrope du chlordiazépoxide.

Thèse Doct. Univ. (Sciences), PARIS 1971.

49) LEVY H.A., DI PALMA J.R., ALPER C. -

The effects of nutritional deficiency on response to thiopental.

J. Pharmacol., 1953, 109, 377.386.

50) LEWIS R.M., SCHWARTZ R., HENRY W.B. (Jr.) -

Canine systemic lupus erythematous.

Blood, 1965, 25, 143.146.

51) LOWE J.S. -

Serum proteins changes in rats with arthritis induced by mycobacterial adjuvant.

Biochem. Pharmacol., 1964, 13, 633.641.

52) LUCCHERINI T., CECCHI E., PORZIO R. -

Sulla provocazione di un arthrite sperimentale nel Rhesus.

Bollet. Centro Reumatologia, 1965, 11, 88.90.

53) MARSH H. -

Experimental Erysipelothrix arthritis in lamb.

J. Amer. Vet. Med. Ass., 1935, 82, 753.758.

54) Mc. MASTER P.D., BROUN G.O., ROUS P. -

Studies on the total bile. I. The effects of operation exercise, hot weather, relief of obstruction, intercurrent disease and other normal and pathological influences.

J. Exp. Med., 1923, 37, 395.420.

55) MESSOV M. -
Die polyarthritis bei unseren haustieren.
Zeitsch. fur Rheumaforschung, 1963, 22, 268.278.

56) MIEHLKE K., EGER W. -
Experimentelle polyarthritis bei der Ratte.
Acta Rheum. Scand., 1964, suppl. 8, 28.30.

57) MIKOLAJEW M., KURATOWSKA Z., KOSSAKOWSKA M., PLACHEKA M., KOPEC M. -
Hematological changes in adjuvant disease in the Rat.
Ann. Rheum. Dis., 1969, 28, 35.40 et 172.179.

58) MURRAY D.G. -
Experimentally induced arthritis using intra-articular papaïn .
Arthr. and Rheum., 1964, 7, 211.219.

59) NEWBOULD B.B. -
Role of lymph nodes in adjuvant induced arthritis in rats.
Ann. Rheum. Dis., 1964, 23, 292.295.

60) NEWBOULD B.B. -
Lymphatic drainage and adjuvant induced arthritis in rats.
Brit. J. Exp. Path., 1964, 45, 375.384.

61) NORLIN G. -
Experimental rheumatoïd arthritis in rabbits.
Acta Rheum. Scand., 1960, 6, 309.319.

62) PEARSON C.M. -
Development of arthritis, periarthritis and periostosis in rats, given adjuvant.
Proc. Soc. Exp. Biol., 1956, 91, 95.110.

63) PEARSON C.M. -

Observations on adjuvant-induced arthritis.

J. Chron. Dis., 1963, 16, 863.874.

64) PEARSON C.M., WAKSMANN B.H., SHARP J.T. -

Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant.
V. Changes affecting the skin and mucous membranes. Comparison of the experimental process with the human disease.

J. Exp. Med., 1961, 113,485.510.

65) PEARSON C.M., WOOD F.D. -

Studies of polyarthritis and others lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant.
I. General clinical and pathologic caracteristics and some modifying factors.

Arthr. and Rheum., 1959, 2, 440.458.

66) PEARSON C.M., WOOD F.D. -

Studies of arthritis and other lesions induced in rats by the injection of a mycobacterial adjuvant.
VII. Pathologic details of the arthritis and spondylitis.

Amer. J. Pathol., 1963, 42, 73.95.

67) PEARSON C.M., WOOD F.D. -

Passive transfer of adjuvant arthritis by lymph node or spleen cells.

J. Exp. Med., 1964, 120, 547.552.

68) PEARSON C.M., WOOD F.D., Mc DANIEL E.G., DAFT F.S. -

Adjuvant arthritis induced in germ-free rats.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1963, 112, 91.93.

69) PHILLIPS J.M., KAKLAMANIS P., GLYNN L.E. -

Experimental arthritis associated with auto-immunization to inflammatory exsudates.

Ann. Rheum. Dis., 1966, 25, 165.174.

70) PODEVIN R. -

Recherches pharmacodynamiques chez l'animal rendu diabétique par l'alloxane.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1967.

71) QUEVAUVILLER A. -

La pathopharmacodynamie.

Presse Med., 1962, 70e année, 19, 923.924.

72) QUEVAUVILLER A. -

Activité des médicaments en fonction de l'état pathologique expérimental.

Actualités Pharmacologiques, 1967, 20, 133.167.

73) QUEVAUVILLER A., BAZIN J. -

Appareil à électrochoc pour l'essai biologique des médicaments antiépileptiques.

Ann. Pharm. Franç., 1950, 8, 500.502.

74) QUEVAUVILLER A., CHALCHAT M.A., BROUILHET H., DELBARRE F. -

Action des barbituriques chez le Rat atteint d'une polyarthrite à adjuvant de FREUND.

C.R. Soc. Biol., 1968, 162 (3), 618.621.

75) QUEVAUVILLER A., FAUQUET J.P. -

Activité comparée des contracturants et antispasmodiques sur le duodénum de Rat normal ou soumis à un régime hyperlipidique.

Ann. Pharm. Franç., 1970, 28 (3), 175.179.

76) QUEVAUVILLER A., GARCET S. -

Synergie pentobarbital et N-Benzyl β chloropropionamide.

J. Physiol., 1956, 48, 693.695.

77) REICHARD H., REICHARD P. -

Determination of ornithine carbamyl transferase in human serum.

J. Lab. Clin. Med., 1958, 52, 709.717.

78) ROZE CL. -

Etude de la cholérèse chez le Rat anesthésié.

J. Pharmacol., 1971, 2, (2), 175.182.

79) RUCKEBUSH Y., GRIVEL M.L. -

Insuffisance hépatique et activité médicamenteuse neurotrope.

C.R. Soc. Biol., 1966, 160, 801.806.

80) RUPE B.D., BOUSQUET W.F., MIYA T.S. -

Stress modification of drug response.

Science, 1963, 141, 1186.1187.

81) SARRAZIN G. -

Modifications de l'activité expérimentale de certains médicaments dans le paludisme des rongeurs à Plasmodium berghei.

Thèse Doct. Pharm. Etat, PARIS 1969.

82) SELYE H., SYLVESTER O., HALL C.E., LEBLOND C.P. -

Hormonal production of arthritis.

J. Amer. Med. Ass., 1944, 124, 201.208.

83) SIEGMUND E., CADMUS R., LU G. -

A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics.

Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729.731.

84) SIGG F.B., GRAEME M.L., JOHN M. -

Induction of periarthritis by oral administration of 6-sulfanilamidoindazol and its treatment in rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1967, 157, 214.219.

85) SILBERBERG M., SILBERBERG R. -

Role of sex hormon in the pathogenesis of osteoarthrosis of mice.

Lab. Invest., 1963, 12, 285.289.

86) STASTNY P., STEMBRIDGE V.A. -

Homologous disease, a model for human autoimmune disease.

Arthr. and Rheum., 1963, 6, 64.68.

87) STASTNY P., STEMBRIDGE V.A., ZIFF M. -

Homologous disease in the adult Rat, a model for autoimmune disease. I. General features and cutaneous lesions.

J. Exp. Med., 1963, 118, 635.640.

88) STORZ J., SHUPE J.L., JAMES L.F., SMART R.A. -

Polyarthritis of sheep in the inter-mountain region caused by a psittacosis-lymphogranulome agent.

Amer. J. Vet. Res., 1963, 24, 1201.1208.

89) SVARTZ N. -

The rheumatoïd factor and the possibility of inducing a similar substance experimentaly.

Arq. Interamer. Reumatol., 1960, 3, 324.334.

90) SVARTZ N. -

Le facteur rhumatoïde. Purification et propriétés.

Rev. Med. (PARIS), 1963, 4, 497.501.

91) VAUGHAN D.A., HANNON J.P., VAUGHAN L.N. -

Inter-relationship of diet and cold exposure on selected liver glycolytic enzymes.

Amer. J. Physiol., 1961, 201, 33.36.

92) WAKSMANN B.H., PEARSON C.M., SHARP J.T. -

Studies of arthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvant.
II. Evidence that the disease is a disseminated immunologic response to exogen antigen.

J. Immunology, 1960, 85, 403.417.

93) WAKSMANN B.H., WENNERSTEN C. -

Passive transfer of adjuvant arthritis with living lymphoïd cells of sensitized donors.

Intern. Arch. Allergy, 1963, 23, 129.139.

94) WARD J.R. -

The etiology of polyarthritis in swine.

J. Amer. Vet. Med. Ass., 1922, 61, 155.162.

95) WARD J.R., JONES R.S. -

Studies on adjuvant-induced polyarthritis in rats.
I. Adjuvant composition, route of injection and removal of depot site.

Arthr. and Rheum., 1962, 5, 557.564.

96) WINTER C.A., NUSS G.W. -

Treatment of adjuvant arthritis in rats with anti-inflammatory drugs.

Arthr. and Rheum., 1966, 9, 394.405.

97) WITKIN L.B., HEUBNER C.F., GALDI F., O'KEEFE E., SPITALETTA P., PLUMMER A.J. -

Pharmacology of 2-amino-indane hydrochloride (SU-8629) : a potent non-narcotic analgesic.

J. Pharm. Exp. Ther., 1961, 133, 400.408.

98) WOOD F.D., PEARSON C.M., TANAKA A. -

Capacity of mycobacterial wax D and its subfractions to induce adjuvant in rats.

Intern. Arch. Allergy, 1969, 35, 456.467.